



DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2024.01.04
文章编号: 2095-1264(2024)01-0022-08

弥漫大 B 细胞淋巴瘤治疗的研究进展^{*}

唐 豪, 周 明^{*}

(湖南师范大学附属第一医院/湖南省人民医院 血液内科, 湖南长沙, 410000)

摘要: 弥漫大 B 细胞淋巴瘤(DLBCL)属于侵袭性 B 细胞淋巴瘤,目前利妥昔单抗联合环磷酰胺+蒽环类+长春碱类+糖皮质激素(R-CHOP 方案)已成为治疗 DLBCL 的一线治疗方案,但部分患者存在复发或疾病进展情况,针对这类患者的治疗仍是目前临床研究关注的重点。目前针对复发/难治 DLBCL 患者的治疗主要有抗体药物偶联物、靶向药物、免疫检查点抑制剂、细胞免疫治疗及造血干细胞移植等,有望为患者的疾病预后带来显著改善。

关键词: 弥漫大 B 细胞淋巴瘤; 靶向治疗; 造血干细胞移植; 细胞免疫治疗; 研究进展

中图分类号: R733.4 **文献标识码:** A

Progress in the treatment of diffuse large B-cell lymphoma^{*}

TANG Hao, ZHOU Ming^{*}

(Department of Hematopathology, the First Affiliated Hospital of Hunan Normal University / Hunan Provincial People's Hospital, Changsha, 410000, Hunan, China)

Abstract: Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) belongs to invasive B-cell lymphoma. At present, rituximab combined with cyclophosphamide, anthracycline, vinblastine and glucocorticoid (R-CHOP regimen) has become the first-line treatment plan for DLBCL, but some patients still have recurrence or disease progression. Treatment for these patients is still the focus of current clinical research, including antibody drug conjugates, targeted drugs, immune checkpoint inhibitors, cellular immunotherapy and hematopoietic stem cell transplantation. They are expected to bring significant improvement to the prognosis of patients.

Keywords: Diffuse large B-cell lymphoma; Targeted therapy; Hematopoietic stem cell transplantation; Cellular immunotherapy; Research progress

0 前言

弥漫大 B 细胞淋巴瘤(diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL)是非霍奇金淋巴瘤(non-Hodgkin lymphoma, NHL)中最常见的病理类型,约占 33.27%^[1]。DLBCL 患者的治疗预后往往与患者特征、生物学行为、肿瘤负荷及肿瘤微环境相关,具体包括:患者的基线特征(如年龄、乳酸脱氢酶水平、 β_2 微球蛋白情况)、临床分期、ECOG 评分等^[2]。近年来,随着免疫

学、遗传学、分子生物学的发展,对 DLBCL 的分型也在不断细化。根据 DLBCL 的细胞起源^[3],可以将 DLBCL 分为生发中心 B 细胞样(germinal center B-cell like, GCB)型、激活 B 细胞样(activated germinal center B-cell like, ABC)型及其他不可分类组,通常将后两者合称为非生发中心 B 细胞样型(non-germinal center B-cell like, non-GCB)。目前,随着临床上基因检测技术的不断完善,不同的基因突变状态及拷贝数同样有助于患者的危险度分层及治疗

^{*}基金项目:湖南省社会发展重点研发项目(2019SK2091)。

作者简介:唐豪,男,硕士,医师,研究方向:血液内科。

^{*}通信作者:周明,男,主任医师,研究方向:血液内科。

选择,包括 MYC、BCL-2、BCL-6、TP53、NOTCH2、MYD88、SKG1 等基因,如 MYC、BCL-2 和/或 BCL-6 基因表达的双打击/三打击 DLBCL 患者预后较差,而 TP53 过表达患者对嵌合抗原受体 T 细胞治疗(chemic antigen receptor T cell therapy, CAR-T 细胞治疗)反应较差^[2-5]。

1 初治弥漫大 B 细胞淋巴瘤的治疗

20 世纪 90 年代以前,环磷酰胺+蒽环类+长春碱类+糖皮质激素(CHOP 方案)是初治 DLBCL 患者的首选治疗方案,但总有效率并不高。1997 年,利妥昔单抗的出现,改变了这一状况。利妥昔单抗是一种以 CD20 抗原为靶点的人鼠嵌合单克隆抗体,可以特异性结合细胞表面的 CD20 分子,并通过补体依赖的细胞毒作用(complement-dependent cytotoxicity, CDC)、抗体依赖的细胞介导的细胞毒作用(antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity, ADCC)及直接诱导凋亡使肿瘤细胞溶解,最终达到杀灭肿瘤细胞的目的^[6]。有研究显示,利妥昔单抗联合 CHOP(R-CHOP 方案)的客观缓解率(objective response rate, ORR)及总生存期(overall survival, OS)均显著优于单用 CHOP 方案^[7-8]。目前,R-CHOP 方案仍然是 DLBCL 患者的一线治疗方案^[9]。

鉴于临床上 R-CHOP 方案在初治 DLBCL 患者中良好的效果,有不少研究者开展了 R-CHOP+X 对于初治 DLBCL 患者治疗的探索,如使用蛋白酶体抑制剂——硼替佐米(bortezomib)联合 R-CHOP 方案治疗 ABC 型 DLBCL 患者。Davies 等^[10]研究显示,与 R-CHOP 方案相比,硼替佐米联合 R-CHOP 方案并未改善患者的 3 年内无进展生存期(progression-free survival, PFS)。来那度胺(lenalidomide)作为一种免疫调节性药物,有血管生成抑制和免疫调节的作用,也可以用于初治 DLBCL 患者的治疗。有研究^[11]显示,对于由滤泡性淋巴瘤转化而来的初治 DLBCL 患者,使用来那度胺联合利妥昔单抗+CHOP(R2-CHOP 方案)的 2 年无事件生存期(event-free survival, EFS)为 84.4%,提示 R2-CHOP 方案是滤泡性淋巴瘤转化而来的初治 DLBCL 患者的潜在选择。

Polatuzumab vedotin 是首款靶向 CD79b 的抗体药物偶联物,可代替 R-CHOP 方案中的长春新碱形成 pola-R-CHP 方案。在国际预后指数(international prognostic index, IPI)评分>2 分的初治 DLBCL 患者中 pola-R-CHP 组和 R-CHOP 组 2 年 PFS 率分别为

77%、72%,差异有统计学意义($P<0.05$),但两者完全缓解(complete remission, CR)率及 2 年 OS 率比较,差异无统计学意义($P>0.05$),结果提示 pola-R-CHP 方案能明显降低初治 DLBCL 患者复发及疾病进展的风险,其疗效优于 R-CHOP 方案^[12]。

近年来,由于 CAR-T 细胞治疗在复发/难治 DLBCL 患者中的良好效果,也有关于初治 DLBCL 患者一线使用 CAR-T 细胞治疗的相关研究,ZUMA-12 研究^[13]入组了 42 例初治高危 DLBCL 患者(IPI 评分 ≥ 3 分或存在双打击/三打击表达),在接受 2 周期 R-CHOP 或类 R-CHOP 化疗后病情无缓解,进而接受 axicabtagene ciloleucel(axi-cel)治疗,所有患者的 ORR 为 89%,其中 CR 率为 78%,1 年 PFS 率和 OS 率分别为 72.5%、90.6%,该研究结果提示一线行 CAR-T 细胞治疗是高危组 DLBCL 患者的潜在选择之一,但具体临床获益及不良反应情况仍需进一步探究。

2 复发/难治弥漫大 B 细胞淋巴瘤的治疗

DLBCL 是一种具有高度异质性的侵袭性肿瘤,患者对于药物治疗的疗效及预后存在较大差异,目前临床上 30%~40% 的 DLBCL 患者会复发^[14],并且约 10% 为原发性、难治性,这可能与肿瘤的耐药机制相关^[15],这些患者预后往往较差。因此,针对复发/难治 DLBCL 患者的治疗仍是目前临床研究关注的重点。

2.1 抗体药物偶联物

抗体药物偶联物(antibody drug conjugates, ADCs)是由单克隆抗体、细胞毒性药物及连接子偶联形成的,其特点为可以靶向杀伤肿瘤细胞而不损伤正常细胞^[16],目前已有多种 ADCs 被用于治疗难治/复发 DLBCL。

2.1.1 靶向 CD19 的抗体药物偶联物 CD19 只在 B 淋巴细胞表面表达,参与调节细胞间信号传导,同时也是 BCR 信号通路的协调激活分子,现已成为治疗 B 细胞非霍奇金淋巴瘤的靶点之一,而靶向 CD19 的 ADCs 对于双打击 DLBCL 患者可能有较好的治疗效果^[17]。Kahl 等^[18]的研究入组了 61 例难治/复发 B 细胞非霍奇金淋巴瘤患者,其中 51 例患者接受了剂量 $\geq 120 \text{ mg}\cdot\text{m}^{-2}$ 的靶向 CD19 的 ADC 单药治疗并取得了良好的临床疗效,ORR 为 54.9%,其中有 19 例患者的疗效评估为 CR,而在临床安全性上仅 9 例患者出现 3 级及以上的治疗相关不良事件,主要包括

淋巴细胞减少、血小板减少。而一项针对既往使用过利妥昔单抗免疫治疗的难治/复发的 DLBCL 患者接受靶向 CD19 的 ADC 单药治疗的研究中,共有 145 例患者入组,每 21 d 接受 1 次治疗,前两次剂量为 $150 \text{ mg}\cdot\text{m}^{-2}$,后续调整为 $75 \text{ mg}\cdot\text{m}^{-2}$,直至疾病出现进展或无法耐受治疗,结果显示 ORR 为 48.3%,CR 率为 24.3%,中位 PFS 为 4.9 个月,中位 OS 为 9.9 个月^[19]。上述研究结果提示,靶向 CD19 抗体偶联药物在治疗复发/难治 DLBCL 上的可行性及安全性。

2.1.2 靶向 CD30 的抗体药物偶联物 维布妥昔单抗 (brentuximab vedotin) 是靶向 CD30 的 ADC。临床研究^[20]显示,维布妥昔单抗在自体造血干细胞移植后的霍奇金淋巴瘤患者的维持治疗中显示出良好的疗效与安全性。Ward 等^[21]使用维布妥昔单抗联合来那度胺治疗复发/难治 DLBCL 患者,结果显示 ORR 为 57%,CR 率为 35%,中位 PFS 为 10.2 个月,提示维布妥昔单抗可用于复发/难治 DLBCL 患者的治疗。此外,Badri 等^[22]研究发现,常规化疗及挽救性治疗对于存在双打击/三打击的原发性纵隔 B 细胞淋巴瘤 (DLBCL 中的一种罕见型) 患者往往无效,但其对维布妥昔单抗的治疗有反应,提示对于此类患者维布妥昔单抗可能是一种潜在的治疗选择。

2.1.3 靶向 CD79b 的抗体药物偶联物 CD79b 是 B 细胞受体 (B-cell receptor, BCR) 的组成部分,在超过 90% 的 B 细胞淋巴瘤表面均有异常表达。Segman 等^[23]回归性分析了 47 例以 polatuzumab vedotin 为基础方案治疗的复发/难治 DLBCL 患者,结果显示 ORR 为 61%,其中 CR 率为 40%,中位 OS 为 8.3 个月,中位 PFS 为 5.6 个月。而 Terui 等^[24]在一项 polatuzumab vedotin 联合苯达莫司汀及利妥昔单抗治疗复发/难治 DLBCL 患者的研究中,纳入的所有 (35 例) 患者最多接受 6 周期治疗,治疗结束时所有患者的 ORR 为 42.9%,其中 CR 率为 34.3%,中位 PFS 为 5.2 个月,最常见不良反应为中性粒细胞减少,且未观察到 5 级不良事件。上述研究提示, polatuzumab vedotin 对于复发/难治 DLBCL 患者可能是一种有效且耐受性良好的选择。

2.2 靶向药物

2.2.1 布鲁顿酪氨酸激酶抑制剂 布鲁顿酪氨酸激酶 (Bruton tyrosine kinase, BTK) 是 B 细胞表面抗原受体和细胞因子受体通路的信号分子,在细胞迁徙、趋化及黏附等方面发挥重要作用^[25]。伊布替尼 (ibrutinib) 为小分子 BTK 抑制剂,能够与 BTK 活性

位点结合,通过抑制 BTK 活性而阻止 B 细胞向淋巴瘤转化,从而发挥抗肿瘤作用^[26]。Wilson 等^[27]研究显示,伊布替尼在 non-GCB 型 DLBCL 患者中的疗效优于 GCB 型。在一项 40 例单独使用伊布替尼或联合其他药物治疗的复发/难治 DLBCL 患者的研究^[28]中,ORR 为 22.5%,中位 EFS 为 13 个月,观察到 4 例 3~4 级不良事件,未观察到 5 级不良事件,提示复发/难治 DLBCL 患者使用伊布替尼短期疗效好,耐受性良好。

阿卡替尼 (acalabrutinib) 是第 2 代 BTK 抑制剂,与伊布替尼相比,阿卡替尼可以降低伊布替尼因脱靶效应而带来的不良反应^[29]。Strati 等^[30]的 I 期临床试验结果显示,21 例复发/难治 DLBCL 患者中有 5 例疗效评估为 ORR,而在主要研究终点安全性上,只有 1 例患者出现 5 级治疗相关的不良事件,研究证实了阿卡替尼治疗复发/难治 DLBCL 患者的安全性,但具体疗效有待相关研究进一步探究。

2.2.2 组蛋白去乙酰化抑制剂 组蛋白去乙酰化酶 (histone deacetylases, HDACs) 是一类锌离子依赖性的金属蛋白酶,参与细胞增殖、凋亡等,主要作用包括维持微环境稳态、提高细胞对药物的耐受性等,而组蛋白去乙酰化酶抑制剂 (histone deacetylases inhibitor, HDACI) 可通过增强组蛋白的乙酰化,促进转录因子与 DNA 链结合,抑制 HDACs/STAT 3/Bcl-2 等信号途径而诱导 DLBCL 细胞凋亡^[31]。帕比司他 (panobinostat) 是一种口服的 HDACI。Barnes 等^[32]应用帕比司他联合利妥昔单抗治疗 18 例复发/难治 DLBCL 患者,结果显示 18 例患者中只有 2 例评估为 ORR,且 2 例均为部分缓解 (partial response, PR),反应持续时间分别为 51 天与 60 天,最常见的 3~4 级不良事件为血小板减少 [39% (7/18)]。另一种 HDACI——西达苯胺 (chidamide) 同样也被用于治疗复发/难治 DLBCL。Wang 等^[33]入组了 34 例老年复发/难治 DLBCL 患者,所有患者至少接受西达苯胺联合泼尼松+依托泊苷+来那度胺 (PEL 方案) 化疗一周,结果显示 ORR 为 50%,其中 CR 率为 35.3%,中位 EFS 为 10.5 个月,有 8 例患者出现 3~4 级不良事件,以中性粒细胞减少为主,提示对于不适合强化化疗的复发/难治 DLBCL 患者,使用包含西达苯胺的治疗方案可能是一种可行选择。Sun 等^[34]研究显示,西达苯胺的临床疗效差异性较大,可能与 DLBCL 患者体内 CREBBP 基因过表达相关,因此西达苯胺联合可抑制 CREBBP 基因表达的药物可能会成为复

发/难治 DLBCL 患者的新的治疗策略。

2.2.3 PI3K δ 抑制剂 PI3K δ 在 B 细胞相关恶性肿瘤中过度表达, 目前已成为新的肿瘤治疗靶点。在前期的临床试验中, 研究者发现 DLBCL 的肿瘤活性与 PI3K δ 蛋白水平呈负相关, 而 PI3K δ 抑制剂可以阻断 PI3K 信号通路并诱导 DLBCL 细胞凋亡^[35]。PI3K δ 抑制剂 piasclisib 能有效阻断 PI3K 信号通路, 并且能减轻 DLBCL 患者体内的免疫抑制情况, 间接抑制肿瘤的进展, 但存在 MYC 过表达的患者对 piasclisib 不敏感^[36]。Coleman 等^[37]在 II 期临床研究中入组了 55 名复发/难治 DLBCL 患者, 所有患者均接受 piasclisib 单药口服治疗, 在疗效评估时 ORR 为 27%, CR 率为 16%, 中位缓解持续时间为 6.2 个月, 并且未观察到 5 级治疗相关的不良事件。目前已有多项 PI3K δ 抑制剂的相关临床研究正在进行中(如 NCT03126019、NCT02998476、NCT03144674、NCT02018861 等), 相信未来 PI3K δ 抑制剂药物的有效性及安全性将有更详尽的临床结果。

2.3 免疫检查点抑制剂

程序性细胞死亡-1(programmed cell death-1, PD-1)为一种在活化的 T 细胞和其他免疫细胞上表达的抑制性受体, 肿瘤细胞通过表达程序性细胞死亡配体-1(programmed cell death ligand-1, PD-L1)与 PD-1 结合实现免疫逃逸, 因此 PD-1 受体抑制剂的作用机制是通过与 PD-L1 受体结合, 使 T 细胞恢复对肿瘤细胞的识别及杀伤功能, 达到抑制肿瘤进展的目的^[38]。

目前已有相关研究证实了 PD-1 受体抑制剂在霍奇金淋巴瘤和原发性纵隔大 B 细胞淋巴瘤中的效果^[39-40]。Ansell 等^[41]研究发现, 在不适用于造血干细胞移植的复发/难治 DLBCL 患者及造血干细胞移植后复发的 DLBCL 患者中, 单药使用纳武利尤单抗(nivolumab)的 ORR 分别为 3%、10%, 中位缓解持续时间分别为 8 个月、11 个月, 且有 24% 的患者在治疗中出现 3~4 级不良事件, 最常见的为中性粒细胞减少及血小板减少。该研究提示纳武利尤单抗在不适用于造血干细胞移植及造血干细胞移植后复发的复发/难治 DLBCL 患者中有良好的安全性, 但总有效率不高。

2.4 造血干细胞移植

造血干细胞移植(hematopoietic stem cell transplantation, HSCT)是采集患者或供者的外周血干细胞, 在受者接受大剂量放疗预处理清除体内的肿

瘤或异常细胞后, 再将自体或异体造血干细胞移植给受者, 使受者重建正常造血及免疫系统。根据造血干细胞的来源, 可以分为自体造血干细胞移植(autologous hematopoietic stem cell transplantation, auto-HSCT)和异体(又称异基因)造血干细胞移植(allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, allo-HSCT)。

目前临床上对于复发/难治 DLBCL 患者行造血干细胞移植主要选择 auto-HSCT。Bal 等^[42]对 169 例难治 DLBCL 患者进行挽救性 auto-HSCT 治疗, 其中有 124 例患者为一线治疗后评估为疾病进展状态, 行 auto-HSCT 治疗后, 患者 CR 率为 35.5%(60/169), PR 率为 64.5%(109/169), 随访 4 年后患者 OS 率为 49.6%。Joseph 等^[43]纳入了 122 例诊断为复发/难治 DLBCL 患者, 所有患者均接受了 auto-HSCT 治疗, 3 年 OS 率为 69%, 中位 PFS 为 41.8 个月, 同时还比较了 GCB 型与 non-GCB 型亚组的治疗结果, 两者 OS 率比较, 差异无统计学意义(分别为 65%、66%, $P=0.782$), 结果表明使用 auto-HSCT 治疗 GCB 型与 non-GCB 型复发/难治 DLBCL 患者疗效无明显差异。

然而, 对于 auto-HSCT 治疗后复发的患者。其预后往往较差, 中位生存期通常不超过 1 年^[44]。此外, 还有部分复发/难治 DLBCL 患者因身体条件不适用于 auto-HSCT 治疗, 对于上述患者来说, allo-HSCT 是潜在的治愈选择。Bento 等^[45]回顾性分析了 140 例接受 allo-HSCT 的复发/难治 DLBCL 患者, 其中有 74% 的患者既往接受过 auto-HSCT, 结果显示, 3 年 EFS 率和 OS 率分别为 38%、44%, 并且移植前疾病出现进展、造血干细胞移植合并症指数(hematopoietic cell transplantation-comorbidity index, HCT-CI)评分 >2 分及供者年龄 >37 岁是影响患者 EFS、OS 的独立因素。临床上, 部分患者在诊断为 DLBCL 时年龄 >60 岁, 这些患者出现复发后能否通过 auto-HSCT 实现临床获益也是目前研究的重点。Kyriakou 等^[46]回顾性分析了约 3 900 例非霍奇金淋巴瘤患者, 其中 DLBCL 患者约占 39%, 根据患者年龄分为年轻组(18~50 岁)、中年组(51~65 岁)及老年组(大于 65 岁), 结果显示, 3 组患者的 1 年非复发死亡率分别为 13%、20%、33%, 老年组患者的 1 年非复发死亡率高于其他两组, 提示年龄可能是患者能否行 allo-HSCT 的重要因素之一。

2.5 嵌合抗原受体 T 细胞治疗

CAR-T 细胞治疗是通过慢病毒转染的方法使患者或供者的 T 淋巴细胞表面嵌合特定的抗原受体,再输注回受者体内后,可以与靶细胞表面的抗原特异性结合,使得 CAR-T 细胞在受者体内活化、

扩增并直接识别杀伤肿瘤细胞。目前临床上 CAR-T 细胞治疗以 CD19 靶向为主,目前已有多个 CAR-T 细胞治疗产品获 FDA 批准用于复发/难治 DLBCL 患者的治疗且取得了良好的临床疗效(表 1)^[47-50]。

表 1 CD19 靶向的 CAR-T 细胞治疗 DLBCL 相关研究
Tab. 1 Studies of CD19-targeted CAR-T cell therapy in DLBCL

名称	临床试验	入组例数	ORR	CR 率	其他疗效指标
axicabtagene ciloleucel ^[47] (NCT02348216)	ZUMA-1	101	83%	54%	2 年 OS 率为 54%
tisagenlecleucel ^[48] (NCT02445248)	JULIET	115	53%	39%	中位 PFS 为 2.9 个月 中位 OS 为 11 个月
lisocabtagene maraleucel ^[49] (NCT02631044)	TRANSCEND	256	73%	53%	中位 OS 为 21.1 个月
relmacabtagene autoleucel ^[50] (NCT04089215)		59	75.9%	51.2%	中位 PFS 为 7 个月

CD19 靶向的 CAR-T 细胞治疗已成为复发/难治 DLBCL 患者的三线治疗选择,并有研究者认为可替代造血干细胞移植成为复发/难治 DLBCL 患者的二线治疗方案。在 ZUMA-7 研究中^[51],研究者对比了复发/难治大 B 细胞淋巴瘤患者接受 axi-cel 治疗与挽救性自体造血干细胞移植的疗效,其中有 180 例患者接受 axi-cel 治疗,179 例患者接受挽救性自体造血干细胞移植,中位随访时间为 24.9 个月,axi-cel 组与移植组的 ORR 分别为 83%、50%,2 年 EFS 率分别为 41%、16% ($P < 0.001$),中位 EFS 分别为 8.3 个月、2 个月,提示 CAR-T 细胞治疗效果优于挽救性自体造血干细胞移植。在 BELINDA 研究中^[52],研究者同样对比了 tisagenlecleucel 治疗与挽救性自体造血干细胞移植在复发/难治侵袭性 B 细胞淋巴瘤患者中的疗效,结果显示两者 ORR 与 EFS 率比较,差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。上述两项研究结果的差异可能与疗效评估的时间不同有关,但 CAR-T 细胞治疗是否优于挽救性自体造血干细胞移植成为新的二线治疗选择仍需更多的临床试验来进一步验证。

单靶点 CAR-T 细胞治疗会出现脱靶效应而增加患者不良反应的风险,因此双靶点 CAR-T 细胞治疗的研究也是目前临床研究的热点。Wei 等^[53]应用 CD19/CD22 双靶点 CAR-T 细胞治疗复发/难治侵袭性 B 细胞淋巴瘤,在 16 例可评估的患者中,ORR 为 87.5%,CR 率为 62.5%,2 年 OS 率为 77.3%,2 年 EFS 为 40.2%,研究过程中观察到 1 例患者出现 4 级细胞因子释放综合征,未观察到与治疗相关的神经系统毒性。Tong 等^[54]关于 CD19 和 CD22 串联双特异性 CAR-T 细胞治疗复发/难治 DLBCL 患者的研究中,

共入组 28 例患者,疗效评估时患者的 ORR 与 CR 率分别为 79%、71%,出现 3~5 级不良事件仅为 14%。上述研究证实 CD19/CD22 双靶点 CAR-T 细胞治疗复发/难治侵袭性 B 细胞淋巴瘤的有效性,并且其能降低因脱靶效应而产生的不良反应。

目前,关于复发/难治 DLBCL 患者的 CAR-T 细胞治疗主要以 CD19 靶点为主,但在临床研究中也发现,部分使用 CD19 靶向的 CAR-T 细胞治疗后仍有复发的可能,究其原因可能为 CD19 靶向的 CAR-T 仅消灭了 CD19 阳性的肿瘤细胞,而 CD19 阴性的肿瘤细胞仍在增殖,因此对于 CD19 以外靶点的研究也在进行中。Deng 等^[55]在前期临床试验中构建了 Raji 细胞株的 DLCBL 小鼠模型,分为使用 CD19 靶向 CAR-T 细胞治疗的小鼠组与使用 CD70 靶向 CAR-T 细胞治疗的小鼠组,两组小鼠的肿瘤负荷均出现下降,下降程度比较,差异无统计学意义 ($P > 0.05$);使用靶向 CAR-T 细胞治疗的两组小鼠的肿瘤负荷与未使用 CAR-T 细胞治疗的小鼠比较,差异均有统计学意义 ($P < 0.05$);在 CD19 表达呈阴性的 Raji 细胞株的 DLCBL 小鼠中,使用 CD70 靶向 CAR-T 细胞治疗的小鼠肿瘤负荷明显低于使用 CD19 靶向 CAR-T 细胞治疗的小鼠,差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。这提示 CD70 靶向 CAR-T 细胞治疗适用于 CD19 表达阴性的 DLCBL 小鼠。此外,CD70 靶向 CAR-T 细胞治疗组小鼠生存时间明显长于其他两组,提示未来 CD19/CD70 双靶点 CAR-T 细胞治疗有望用于治疗复发/难治 DLCBL 患者。

临床上,CAR-T 细胞治疗同样存在联合用药的可能性。在前期的小鼠模型试验中^[56],阻断 PD-1 与 PD-L1 通路能有效增强 CAR-T 细胞的扩增与抗

肿瘤作用,并延长 CAR-T 细胞总生存期。而临床报道了 1 例复发/难治 DLCL 患者在使用 CAR-T 细胞治疗后出现疾病进展,原因是患者的肿瘤细胞强表达 PD-L1,故于输注后第 26 天加用抗 PD-1 药物治疗,输注后 45 天患者影像学提示肿瘤病灶较前明显缩小^[57]。此外,BTK 抑制剂同样可以增强 CAR-T 细胞的抗肿瘤作用。在前期的动物实验中^[58],伊布替尼或阿卡替尼与 CAR-T 细胞联合使用可提高 CD19 肿瘤清除率,延长荷瘤小鼠生存期。而在 Liu 等^[59]的研究中,共入组 7 例使用了 CD19 靶向 CAR-T 细胞治疗后复发的套细胞淋巴瘤或滤泡性淋巴瘤患者,所有患者予以伊布替尼联合第二次 CD19 靶向 CAR-T 细胞治疗,疗效评估时 6 例患者为 CR,1 例滤泡性淋巴瘤患者为 PR,提示联合用药的可行性,但是第二次 CD19 靶向细胞治疗的细胞拷贝峰值高于第一次,可能导致患者出现更严重的 CAR-T 细胞治疗相关不良反应。目前临床上仍然缺乏 BTK 抑制剂联合 CAR-T 细胞治疗复发/难治 DLCL 的相关报道,相关的临床试验仍在进行中(NCT04257578),具体的治疗效果及临床可行性仍有待进一步完善。

3 小结

目前临床上 DLCL 患者的一线治疗选择仍为利妥昔单抗联合 CHOP 方案,同时对于 R-CHOP 方案的探索也在进一步推进,包括第二代、第三代利妥昔单抗的应用及对 R-CHOP+X 治疗方案的探索。此外,随着临床上 DLCL 相关的分子遗传学、诊断学及发病机制等方面研究的进展,针对 DLCL 的靶向治疗药物也逐步增多,目前 CAR-T 细胞治疗具有良好的治疗前景,有望在未来成为治疗 DLCL 的二线甚至一线治疗方案,但其他方案如抗体药物偶联物、靶向药物等虽在前期试验中取得了一定的疗效,但目前仍未在临床治疗中得到广泛应用,未来仍需更多临床试验来验证其治疗 DLCL 的有效性。回顾近年来 DLCL 领域的研究发展,根据 DLCL 患者不同的生物特征制定个体化的治疗方案,有望为患者的疾病预后带来显著的改善。

参考文献

[1] 李小秋,李甘地,高子芬,等. 中国淋巴瘤亚型分布:国内多中心性病例 10002 例分析[J]. 诊断学理论与实践, 2012, 11(2): 111-115. DOI: 10.3969/j.issn.1671-2870.2012.02.006.
[2] DLOUHY I, KARUBE K, ENJUANES A, et al. Revised International Prognostic Index and genetic alterations are associated

with early failure to R-CHOP in patients with diffuse large B-cell lymphoma [J]. Br J Haematol, 2022, 196(3): 589-598. DOI: 10.1111/bjh.17858.
[3] MIYAWAKI K, KATO K, SUGIO T, et al. A germinal center-associated microenvironmental signature reflects malignant phenotype and outcome of DLBCL [J]. Blood Adv, 2022, 6(7): 2388-2402. DOI: 10.1182/bloodadvances.2021004618.
[4] MISHINA T, OSHIMA-HASEGAWA N, TSUKAMOTO S, et al. Genetic subtype classification using a simplified algorithm and mutational characteristics of diffuse large B-cell lymphoma in a Japanese cohort [J]. Br J Haematol, 2021, 195(5): 731-742. DOI: 10.1111/bjh.17765.
[5] GAO F, TIAN L, SHI H, et al. Genetic landscape of relapsed and refractory diffuse large B-cell lymphoma: a systemic review and association analysis with next-generation sequencing [J]. Front Genet, 2021, 12: 677650. DOI: 10.3389/fgene.2021.677650.
[6] ASSOULINE S. Subcutaneous rituximab—a meaningful advance in care [J]. Lancet Haematol, 2017, 4(6): e248-e249. DOI: 10.1016/S2352-3026(17)30079-0.
[7] TARIQ A, AZIZ M T, MEHMOOD Y, et al. Clinical response to CHOP vs. R-CHOP in adult patients with diffuse large B-cell lymphomas [J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2018, 19(5): 1181-1184. DOI: 10.22034/APJCP.2018.19.5.1181.
[8] CORTELAZZO S, TARELLA C, GIANNI A M, et al. Randomized trial comparing R-CHOP versus high-dose sequential chemotherapy in high-risk patients with diffuse large B-cell lymphomas [J]. J Clin Oncol, 2016, 34(33): 4015-4022. DOI: 10.1200/JCO.2016.67.2980.
[9] ZELENETZ A D, GORDON L I, ABRAMSON J S, et al. NCCN guidelines insights: B-cell lymphomas, version 3.2019 [J]. J Natl Compr Canc Netw, 2019, 17(6): 650-661. DOI: 10.6004/jnccn.2019.0029.
[10] DAVIES A, CUMMIN T E, BARRANS S, et al. Gene-expression profiling of bortezomib added to standard chemioimmunotherapy for diffuse large B-cell lymphoma (REMO DL-B): an open-label, randomised, phase 3 trial [J]. Lancet Oncol, 2019, 20(5): 649-662. DOI: 10.1016/S1470-2045(18)30935-5.
[11] DESAI S H, LAPLANT B, MACON W R, et al. Lenalidomide in combination with R-CHOP produces high response rates and progression-free survival in new, untreated diffuse large B-cell lymphoma transformed from follicular lymphoma: results from the phase 2 MC078E study [J]. Blood Cancer J, 2021, 11(9): 160. DOI: 10.1038/s41408-021-00542-z.
[12] TILLY H, MORSCHHAUSER F, SEHN L H, et al. Polatumab vedotin in previously untreated diffuse large B-cell lymphoma [J]. N Engl J Med, 2022, 386(4): 351-363. DOI: 10.1056/NEJMoa2115304.
[13] NEELAPU S S, DICKINSON M, MUNOZ J, et al. Axicabtagene ciloleucel as first-line therapy in high-risk large B-cell lymphoma: the phase 2 ZUMA-12 trial [J]. Nat Med, 2022, 28(4): 735-742. DOI: 10.1038/s41591-022-01731-4.
[14] WANG L, LI L R. R-CHOP resistance in diffuse large B-cell lymphoma: biological and molecular mechanisms [J]. Chin Med J, 2020, 134(3): 253-260. DOI: 10.1097/cm9.0000000000001294.
[15] WANG S, WANG L, HU J D, et al. Outcomes in refractory diffuse large B-cell lymphoma: results from a multicenter real-

- world study in China [J]. *Cancer Commun (Lond)*, 2021, 41(3): 229–239. DOI: 10.1002/cac2.12126.
- [16] MCKERTISH C M, KAYSER V. Advances and limitations of antibody drug conjugates for cancer [J]. *Biomedicines*, 2021, 9(8): 872. DOI: 10.3390/biomedicines9080872.
- [17] DUNLEAVY K. Double-hit lymphoma: optimizing therapy [J]. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*, 2021, 2021(1): 157–163. DOI: 10.1182/hematology.2021000247.
- [18] KAHL B S, HAMADANI M, RADFORD J, et al. A phase I study of ADCT-402 (loncastuximab tesirine), a novel pyrrolo-benzodiazepine-based antibody-drug conjugate, in relapsed/refractory B-cell non-Hodgkin lymphoma [J]. *Clin Cancer Res*, 2019, 25(23): 6986–6994. DOI: 10.1158/1078-0432.
- [19] CAIMI P F, AI W Y, ALDERUCCIO J P, et al. Loncastuximab tesirine in relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma (LOTIS-2): a multicentre, open-label, single-arm, phase 2 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2021, 22(6): 790–800. DOI: 10.1016/S1470-2045(21)00139-X.
- [20] MASSARO F, PAVONE V, STEFANI P M, et al. Brentuximab vedotin consolidation after autologous stem cell transplantation for Hodgkin lymphoma: a Fondazione Italiana Linfomi real-life experience [J]. *Hematol Oncol*, 2022, 40(1): 31–39. DOI: 10.1002/hon.2939.
- [21] WARD J P, BERRIEN-ELLIOTT M M, GOMEZ F, et al. Phase I/dose expansion trial of brentuximab vedotin and lenalidomide in relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma [J]. *Blood*, 2022, 139(13): 1999–2010. DOI: 10.1182/blood.2021011894.
- [22] BADRI N, NGAMDU K S, TORABI A, et al. Brentuximab vedotin demonstrates an objective response in a patient with refractory CD30+ primary mediastinal B-cell lymphoma [J]. *J Cancer Res Ther*, 2020, 16(1): 183–185. DOI: 10.4103/jcrt.JCRT_696_16.
- [23] SEGMAN Y, RIBAKOVSKY E, AVIGDOR A, et al. Outcome of relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma patients treated with polatuzumab vedotin-based therapy: real-life experience [J]. *Leuk Lymphoma*, 2021, 62(1): 118–124. DOI: 10.1080/10428194.2020.1824069.
- [24] TERUI Y, RAI S, IZUTSU K, et al. A phase 2 study of polatuzumab vedotin+bendamustine+rituximab in relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma [J]. *Cancer Sci*, 2021, 112(7): 2845–2854. DOI: 10.1111/cas.14937.
- [25] HAN Y B, YANG J M, KWON H J, et al. Clinicopathologic and prognostic significance of Bruton's tyrosine kinase expression in diffuse large B-cell lymphoma [J]. *Anticancer Res*, 2021, 41(11): 5677–5692. DOI: 10.21873/anticancer.15384.
- [26] CALDWELL R, LIU-BUJALSKI L, QIU H, et al. Discovery of a novel series of pyridine and pyrimidine carboxamides as potent and selective covalent inhibitors of BTK [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2018, 28(21): 3419–3424. DOI: 10.1016/j.bmcl.2018.09.033.
- [27] WILSON W H, YOUNG R M, SCHMITZ R, et al. Targeting B cell receptor signaling with ibrutinib in diffuse large B cell lymphoma [J]. *Nat Med*, 2015, 21(8): 922–926. DOI: 10.1038/nm.3884.
- [28] REN L L, LI L, ZHANG L, et al. Ibrutinib in patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma: a retrospective study [J]. *Indian J Hematol Blood Transfus*, 2022, 38(1): 42–50. DOI: 10.1007/s12288-021-01433-w.
- [29] BARF T, COVEY T, IZUMI R, et al. Acalabrutinib (ACP-196): a covalent Bruton tyrosine kinase inhibitor with a differentiated selectivity and *in vivo* potency profile [J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2017, 363(2): 240–252. DOI: 10.1124/jpet.117.242909.
- [30] STRATI P, DE VOS S, RUAN J, et al. Acalabrutinib for treatment of diffuse large B-cell lymphoma: results from a phase Ib study [J]. *Haematologica*, 2021, 106(10): 2774–2778. DOI: 10.3324/haematol.2021.278654.
- [31] ZHANG H W, CHI F Q, QIN K R, et al. Chidamide induces apoptosis in DLBCL cells by suppressing the HDACs/STAT3/Bcl-2 pathway [J]. *Mol Med Rep*, 2021, 23(5): 308. DOI: 10.3892/mmr.2021.11947.
- [32] BARNES J A, REDD R, FISHER D C, et al. Panobinostat in combination with rituximab in heavily pretreated diffuse large B-cell lymphoma: results of a phase II study [J]. *Hematol Oncol*, 2018, 36(4): 633–637. DOI: 10.1002/hon.2515.
- [33] WANG Y W, XUE H W, SONG W, et al. Chidamide with PEL regimen (prednisone, etoposide, lenalidomide) for elderly or frail patients with relapsed/refractory diffuse large B-Cell lymphoma—results of a single center, retrospective cohort in China [J]. *Hematol Oncol*, 2022, 40(4): 617–625. DOI: 10.1002/hon.2979.
- [34] SUN Y C, GAO Y, CHEN J F, et al. CREBBP cooperates with the cell cycle machinery to attenuate chidamide sensitivity in relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma [J]. *Cancer Lett*, 2021, 521: 268–280. DOI: 10.1016/j.canlet.2021.09.002.
- [35] ZHANG X, DUAN Y T, WANG Y, et al. SAF-248, a novel PI3K δ -selective inhibitor, potently suppresses the growth of diffuse large B-cell lymphoma [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2022, 43(1): 209–219. DOI: 10.1038/s41401-021-00644-1.
- [36] SHIN N, STUBBS M, KOBLISH H, et al. Parsaclisib is a next-generation phosphoinositide 3-kinase δ inhibitor with reduced hepatotoxicity and potent antitumor and immunomodulatory activities in models of B-cell malignancy [J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2020, 374(1): 211–222. DOI: 10.1124/jpet.120.265538.
- [37] COLEMAN M, BELADA D, CASASNOVAS R O, et al. Phase 2 study of parsaclisib (INCB050465), a highly selective, next-generation PI3K δ inhibitor, in relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma (CITADEL-202) [J]. *Leuk Lymphoma*, 2021, 62(2): 368–376. DOI: 10.1080/10428194.2020.1832660.
- [38] KIM S, NAM S J, PARK C, et al. High tumoral PD-L1 expression and low PD-1⁺ or CD8⁺ tumor-infiltrating lymphocytes are predictive of a poor prognosis in primary diffuse large B-cell lymphoma of the central nervous system [J]. *Oncoimmunology*, 2019, 8(9): e1626653. DOI: 10.1080/2162402x.2019.1626653.
- [39] ARMAND P, RODIG S, MELNICHENKO V, et al. Pembrolizumab in relapsed or refractory primary mediastinal large B-cell lymphoma [J]. *J Clin Oncol*, 2019, 37(34): 3291–3299. DOI: 10.1200/jco.19.01389.
- [40] AL-HADIDI S A, CHUANG H H, MIRANDA R N, et al. Programmed cell death-one inhibition therapy in classical Hodgkin lymphoma [J]. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*, 2021, 21(2): e105–e111. DOI: 10.1016/j.cml.2020.08.031.
- [41] ANSELL S M, MINNEMA M C, 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. DOI: 10.1200/JCO.18.00766.
- [42] BAL S, COSTA L J, SAUTER C, et al. Outcomes of autologous hematopoietic cell transplantation in diffuse large B cell lymphoma refractory to firstline chemoimmunotherapy [J]. *Transplant Cell Ther*, 2021, 27(1): 55.e1–55.e7. DOI: 10.1016/j.bbmt.2020.09.004.
- [43] JOSEPH J, MA J S, HENNAWY F, et al. Impact of cell of origin classification on survival outcomes after autologous transplantation in relapsed/refractory diffuse large B cell lymphoma [J]. *Transplant Cell Ther*, 2021, 27(5): 404.e1–404404.e5. DOI: 10.1016/j.jtct.2021.02.009.
- [44] GISSELBRECHT C, GLASS B, MOUNIER N, et al. Salvage regimens with autologous transplantation for relapsed large B-cell lymphoma in the rituximab era [J]. *J Clin Oncol*, 2010, 28(27): 4184–4190. DOI: 10.1200/JCO.2010.28.1618.
- [45] BENTO L, GUTIÉRREZ A, NOVELLI S, et al. Allogeneic stem cell transplantation as a curative option in relapse/refractory diffuse large B cell lymphoma: Spanish multicenter GETH/GELTAMO study[J]. *Bone Marrow Transplant*, 2021, 56(8): 1919–1928. DOI: 10.1038/s41409-021-01264-3.
- [46] KYRIAKOU C, BOUMENDIL A, FINEL H, et al. The impact of advanced patient age on mortality after allogeneic hematopoietic cell transplantation for non-Hodgkin lymphoma: a retrospective study by the European Society for Blood and Marrow Transplantation Lymphoma Working Party [J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2019, 25(1): 86–93. DOI: 10.1016/j.bbmt.2018.08.025.
- [47] NEELAPU S S, LOCKE F L, BARTLETT N L, et al. Comparison of 2-year outcomes with CAR T cells (ZUMA-1) vs salvage chemotherapy in refractory large B-cell lymphoma [J]. *Blood Adv*, 2021, 5(20): 4149–4155. DOI: 10.1182/bloodadvances.2020003848.
- [48] SCHUSTER S J, TAM C S, 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. DOI: 10.1016/S1470-2045(21)00375-2.
- [49] SALLES G, SPIN P, LIU F F, et al. Indirect treatment comparison of liso-cel vs. salvage chemotherapy in diffuse large B-cell lymphoma: TRANSCEND vs. SCHOLAR-1 [J]. *Adv Ther*, 2021, 38(6): 3266–3280. DOI: 10.1007/s12325-021-01756-0.
- [50] YING Z T, YANG H Y, GUO Y, et al. Relmacabtagene autoleucel (relma-cel) CD19 CAR-T therapy for adults with heavily pretreated relapsed/refractory large B-cell lymphoma in China [J]. *Cancer Med*, 2021, 10(3): 999–1011. DOI: 10.1002/cam4.3686.
- [51] LOCKE F L, MIKLOS D B, JACOBSON C A, et al. Axicabtagene ciloleucel as second-line therapy for large B-cell lymphoma [J]. *N Engl J Med*, 2022, 386(7): 640–654. DOI: 10.1056/nejmoa2116133.
- [52] BISHOP M R, 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. DOI: 10.1056/NEJMoa2116596.
- [53] WEI G Q, ZHANG Y L, ZHAO H L, et al. CD19/CD22 dual-targeted CAR T-cell therapy for relapsed/refractory aggressive B-cell lymphoma: a safety and efficacy study [J]. *Cancer Immunol Res*, 2021, 9(9): 1061–1070. DOI: 10.1158/2326-6066.CIR-20-0675.
- [54] TONG C, ZHANG Y J, LIU Y, et al. Optimized tandem CD19/CD20 CAR-engineered T cells in refractory/relapsed B-cell lymphoma [J]. *Blood*, 2020, 136(14): 1632–1644. DOI: 10.1182/blood.2020005278.
- [55] DENG W H, CHEN P P, LEI W, et al. CD70-targeting CAR-T cells have potential activity against CD19-negative B-cell Lymphoma [J]. *Cancer Commun (Lond)*, 2021, 41(9): 925–929. DOI: 10.1002/cac2.12201.
- [56] LI S, SIRIWON N, ZHANG X Y, et al. Enhanced cancer immunotherapy by chimeric antigen receptor-modified T cells engineered to secrete checkpoint inhibitors [J]. *Clin Cancer Res*, 2017, 23(22): 6982–6992. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-17-0867.
- [57] CHONG E A, MELENHORST J J, LACEY S F, et al. PD-1 blockade modulates chimeric antigen receptor (CAR)-modified T cells: refueling the CAR [J]. *Blood*, 2017, 129(8): 1039–1041. DOI: 10.1182/blood-2016-09-738245.
- [58] QIN J S, JOHNSTONE T G, BATUREVYCH A, et al. Antitumor potency of an anti-CD19 chimeric antigen receptor T-cell therapy, lisocabtagene maraleucel in combination with ibrutinib or acalabrutinib [J]. *J Immunother*, 2020, 43(4): 107–120. DOI: 10.1097/CJI.0000000000000307.
- [59] LIU M J, DENG H B, MU J, et al. Ibrutinib improves the efficacy of anti-CD19-CAR T-cell therapy in patients with refractory non-Hodgkin lymphoma [J]. *Cancer Sci*, 2021, 112(7): 2642–2651. DOI: 10.1111/cas.14915.

校稿: 刘颖 于静

本文引用格式: 唐豪, 周明. 弥漫大B细胞淋巴瘤治疗的研究进展[J]. 肿瘤药学, 2024, 14(1): 22–29. DOI: 10.3969/j. issn. 2095-1264.2024.01.04.

Cite this article as: Progress in the treatment of diffuse large B-cell lymphoma [J]. *Anti-tumor Pharmacy*, 2024, 14(1): 22–29. DOI: 10.3969/j. issn.2095-1264.2024.01.04.