

淋巴瘤诊疗新进展及典型案例分析



DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2025.03.05

文章编号: 2095-1264(2025)03-0329-08

CD19 CAR-T 细胞治疗老年复发难治性套细胞淋巴瘤合并慢性肾脏病患者 1 例及文献复习

周亦星, 刘俊, 李启英, 刘耀*
(重庆大学附属肿瘤医院, 重庆, 400030)

摘要: 报道 1 例复发难治性套细胞淋巴瘤(MCL)合并慢性肾脏病(CKD)患者的诊疗过程。该患者前期接受 R-CHOP、BR 等多线化疗后疾病复发,在接受靶向 CD19 的嵌合抗原受体 T 细胞(CAR-T)免疫治疗后达完全缓解(CR)。通过对病例的临床分析及系统文献复习,旨在为复发难治性 MCL 的个体化综合治疗策略提供循证医学证据。

关键词: 套细胞淋巴瘤; CAR-T; 慢性肾脏病; 肾功能不全

中图分类号: R733.1;R979.1 **文献标识码:** A

CD19 CAR-T therapy for an elderly patient with relapsed/refractory mantle cell lymphoma and chronic kidney disease: a case report and literature review

ZHOU Yixing, LIU Jun, LI Qiying, LIU Yao*
(Chongqing University Cancer Hospital, Chongqing, 400030, China)

Abstract: Mantle cell lymphoma (MCL) is a special subtype of non Hodgkin's B-cell lymphoma, characterized by both invasiveness and inertness. This article reports a case of a patient with relapsed/refractory MCL complicated with chronic kidney disease (CKD). The patient achieved complete remission after receiving CD19-targeted chimeric antigen receptor T-cell (CAR-T) immunotherapy. Through clinical analysis of the case and systematic literature review, the study aims to provide evidence-based medical support for personalized comprehensive treatment strategies for relapsed/refractory MCL.

Keywords: Mantle cell lymphoma; CAR-T; Chronic kidney disease; Renal insufficiency

0 前言

套细胞淋巴瘤(mantle cell lymphoma, MCL)是一种起源于成熟 B 细胞的非霍奇金淋巴瘤(non-hodgkin lymphoma, NHL)亚型,占 NHL 的 6%~8%^[1]。10%~15% 的 MCL 表现为侵袭性变型(包括母细胞变型和多形性变型),其增殖活性高、临床侵袭性强,患者预后较差^[2]。布鲁顿酪氨酸激酶

(Bruton's tyrosine kinase, BTK)抑制剂的出现改善了复发难治性 MCL 的治疗模式,显著改善了短期临床预后,但由于其疗效的局限性,患者仍难以获得长期临床获益^[3-7]。此外,BTK 抑制剂治疗失败后的后续治疗生存获益也十分有限^[8-9]。

嵌合抗原受体 T 细胞(chimeric antigen receptor T-cell, CAR-T)疗法是通过基因修饰技术将含有特异性抗原识别结构域及 T 细胞激活信号的遗传物质

作者简介:周亦星,男,硕士,主治医师,研究方向为淋巴瘤。

*通信作者:刘耀,男,博士,主任医师,研究方向为淋巴瘤。

转入 T 细胞,使 T 细胞能直接与肿瘤细胞表面的特异性抗原结合而被激活、增殖,进而发挥靶向杀伤肿瘤细胞的作用。2020 年, CAR-T 产品 brexucabtagene autoleucel 在美国获批用于复发难治性 MCL 的治疗。2024 年,瑞基奥仑赛注射液在中国获批 MCL 适应证,成为目前国内唯一适用于复发难治性 MCL 的 CAR-T 疗法。

本研究报告 1 例合并慢性肾脏病(chronic kidney disease, CKD)的老年复发难治性 MCL 患者。该患者于 2019 年 4 月至 2024 年 11 月先后接受多线系统性治疗,包括 R-CHOP 方案(利妥昔单抗+环磷酰胺+多柔比星+长春新碱+泼尼松)、BR 方案(苯达莫斯汀+利妥昔单抗)、来那度胺单药、RAO 方案(利妥昔单抗+阿糖胞苷+奥布替尼)及 GPO 方案(奥妥珠单抗+泊马度胺+奥布替尼)等,但病情仍反复进展。2024 年 11 月,患者成功接受瑞基奥仑赛注射液(CD19 CAR-T 疗法)治疗,回输后 3 个月疗效评估为完全缓解(complete response, CR),且未发生严重治疗相关不良事件,肾功能保持稳定。本病例为 CD19 CAR-T 疗法在合并严重肾功能不全的 MCL 患者中的应用提供了临床参考。

1 病例资料

患者,女,68 岁,2018 年确诊 CKD 5 期,合并肾性贫血及肾性骨病,长期维持每周 3 次规律透析治疗。2019 年 1 月,患者因咽痛、呼吸困难、咳嗽咳痰、多汗及颈部淋巴结肿大于外院就诊。鼻咽镜检查示:鼻咽部膨隆新生物,头颈 MRI 示:鼻咽顶后壁增厚、双侧扁桃体增大伴颈部多发淋巴结肿大,经抗感染治疗后症状无明显好转。2019 年 3 月,患者颈部淋巴结活检示:符合 MCL。免疫组化示:CD3 散在(+),CD20(+),CD5(-),CD21 残留滤泡网(+),CD23(-),Ki-67 阳性率为 80%,CyclinD1(+),Bcl-2(+),CD10(-),MUM1(-),PAX-8(-),SOX-11(弱+),IgD(-)。骨髓检查示:淋巴瘤骨髓浸润(骨髓涂片可见 3.5% 淋巴瘤细胞,骨髓流式细胞术检测示:15.40% 的有核细胞为小细胞性恶性单克隆成熟 B 细胞,符合恶性成熟 B 细胞淋巴瘤病理学表现)。骨髓活检可见大量形态异常的淋巴样细胞浸润。PET-CT 示(1)淋巴瘤累及表现:双侧鼻咽顶后壁及扁桃体区占位性病变更伴糖代谢明显增高;全身多发淋巴结(包括双侧颈部、纵隔、双侧腋窝、腹腔内、腹膜后、盆腔内及左侧腹股沟)肿大伴糖代谢增高;红

骨髓呈对称性弥漫性糖代谢增高;(2)良性病变:右肺中叶外侧段小结节(糖代谢未见增高)、肝脏第 II 段囊肿及第 VIII 段低密度灶(糖代谢均未见增高)、脾脏增大(糖代谢未见增高)、右肾萎缩伴双肾囊肿。其余部位 PET-CT 扫描未见明显异常代谢病灶。结合患者病史、临床表现及实验室检查结果,临床诊断为:(1)MCL IV B 期(MIPI 评分为 3 分,低危组);(2)CKD 5 期;(3)肾性贫血;(4)肾性骨病。

患者于 2019 年 4—8 月接受 R-CHOP 方案化疗 4 周期。2019 年 10 月,复查 PET-CT 示:原发病灶(双侧鼻咽顶后壁及扁桃体)及全身多发肿大淋巴结体积缩小,糖代谢降低,提示肿瘤活性显著抑制;扫描所及红骨髓呈对称、弥漫、均匀性糖代谢轻度增高,但较前降低;另见右侧前组筛窦炎及肝脏弥漫性糖代谢增高(考虑化疗后改变),疗效评估为 CR。

2019 年 10—11 月行利妥昔单抗联合来那度胺维持治疗 2 周期。2019 年 12 月,患者咽痛再次加重,完善相关检查,经评估确认为疾病复发。鉴于患者合并 CKD 且身体耐受性差,2020 年 1—3 月调整为 R-miniCHOP 方案化疗 3 周期,并于 2020 年 5 月接受利妥昔单抗单药维持治疗 1 次,后续转换为泽布替尼靶向治疗。2021 年 5 月,PET-CT 示:对比前次(2019 年 10 月 15 日),原发病灶(双侧鼻咽顶后壁及扁桃体)及受累淋巴结进一步缩小或消失,多数病灶糖代谢不活跃,仅鼻咽左侧壁残留轻度代谢活跃灶,Deauville 评分为 4 分,疗效评估为部分缓解(partial response, PR)。

2022 年 8 月,患者再次出现咽部异物感伴左侧颈部淋巴结肿大。2022 年 10 月 25 日行左颈部淋巴结活检,病理诊断为小 B 细胞非霍奇金淋巴瘤,符合 MCL 复发。免疫组化示:CD3(+),CD5(+),CD20(弥漫+),CD79a(弥漫+),CD21(FDC+),CD23(FDC+),CD30(个别+),CD10(-),CD43(+),Ki-67(60%+),BCL-2(90%+),CyclinD1(+),SOX-11(+),CD19(+),P53(个别+);原位杂交结果:EBER(-)。确诊为 MCL 第二次复发。因当时处于疫情防控居家隔离期间,患者未能及时接受进一步治疗,暂予维奈克拉 200 mg 口服治疗。

2023 年 1—11 月,患者先后接受 BR 方案、RAO 方案及 GPO 方案治疗。治疗期间(2023 年 7 月)复查 PET-CT 示:原鼻咽左侧壁及左侧扁桃体病灶基本消失,局部糖代谢未见异常;原左侧颈部、锁骨上

窝及腹股沟区肿大淋巴结显著减少、缩小,糖代谢明显降低,Deauville 评分为 1 分,疗效评估达到 CR。此后予以泊马度胺联合奥布替尼靶向维持治疗。

2024 年 6 月,复查 PET-CT 示:左侧扁桃体增大伴糖代谢增高,左侧颈部 I b、III 区肿大淋巴结伴糖代谢异常活跃,考虑 MCL 第三次复发。2024 年 7—8 月行利妥昔单抗靶向治疗 2 周期。2024 年 8 月,骨髓涂片示:(1)粒系增生减低伴部分粒幼细胞类幼稚样变,(2)红系增生明显,(3)偶见不典型淋巴细胞;骨髓流式细胞术检测示:未见明显异常淋巴细胞。经淋巴瘤 MDT 讨论后建议行 CAR-T 治疗。2024 年 9 月,完成单个核细胞采集,细胞制备期间予奥布替尼治疗,治疗过程中患者左颈部淋巴结逐渐增大伴疼痛,提示疾病再次进展。

2024 年 11 月,予硼替佐米+阿糖胞苷+奥布替尼治疗后疾病控制不佳,颈部淋巴结再次增大伴疼痛,考虑疾病进展。复查 PET-CT 示:左侧扁桃体增大伴代谢增高,左侧颈部 I b、II~IV 区、左侧颈前及左侧锁骨上窝多发代谢增高淋巴结,Deauville 评分为 4~5 分,余双侧颈部、腋窝、纵隔、腹盆腔内、腹膜后、左侧腹股沟淋巴结及鼻咽顶后壁、右侧扁桃体代谢未见明显增高,Deauville 评分为 1~2 分(图 1),评估为疾病持续进展。

患者经多线治疗后疾病进展,因合并 CKD 无法行自体干细胞移植且无合适临床试验研究,经患者及家属积极要求后,予 CD19 CAR-T 药物(瑞基奥仑赛注射液)治疗。

2024 年 12 月 5 日,采用 FCA 方案清淋预处理(氟达拉滨 30 mg d1、环磷酰胺 350 mg d1~3、阿糖胞苷 250 mg d2~3);2024 年 12 月 7—9 日行透析治疗;2024 年 12 月 10 日上午完成透析后,下午回输瑞基奥仑赛 4.2 mL(1.0×10^8 个 CAR-T 细胞)。治疗期间

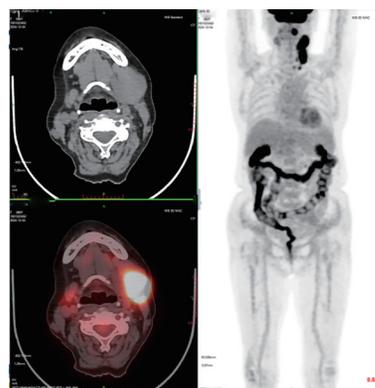


图 1 CAR-T 细胞回输前 PET-CT 图像

Fig. 1 PET-CT images pre-CAR T-cell infusion

出现 IV 级中性粒细胞减少及 III 级血小板减少,回输后+3 天发生中性粒细胞缺乏伴发热,同时出现 1 级细胞因子释放综合征(cytokines release syndrome, CRS),予美罗培南 0.5 g qd 进行抗感染治疗;+6 天血小板计数 $55 \times 10^9 L^{-1}$,予阿伐曲波帕 60 mg qd 升血小板;+7 天患者出现烦躁不安及双上肢不自主抖动症状,予左乙拉西坦 0.5 g qd 预防癫痫。此时血钾为 $5.33 mmol \cdot L^{-1}$ 、血磷为 $1.98 mmol \cdot L^{-1}$,继续进行透析治疗;+9 天予粒细胞刺激因子 $150 \mu g$ 升白细胞;+11 天患者出现头痛伴烦躁不安,偶发四肢活动不受控制,但意识清楚且定向力正常。头部 CT 检查未见异常(家属拒绝腰穿),通过咪达唑仑镇静及停用粒细胞刺激因子后症状缓解。2024 年 12 月 31 日,患者病情好转并出院。

CAR-T 回输后+4 天,采用 PCR 技术检测 CAR 基因拷贝数为 $1\ 335\ copies \cdot \mu g^{-1}$;+11 天 CAR 基因拷贝数升至 $4\ 620\ copies \cdot \mu g^{-1}$ 。治疗期间未出现巨噬细胞活化综合征。出院后,患者继续规律地进行院外透析,与 CAR-T 治疗前相比,治疗后肾功能无明显变化(图 2)。

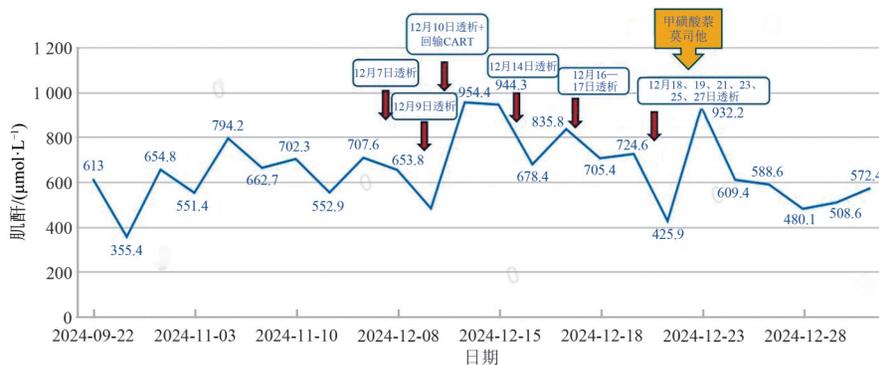


图 2 CAR-T 细胞回输前后肌酐的变化

Fig. 2 Changes in creatinine levels before and after CAR T-cell infusion

2025 年 3 月 10 日,复查 PET-CT 示:左侧颈部 I b、II~IV 区、左侧颈前及左侧锁骨上窝多发淋巴结较前明显缩小且代谢显著降低,Deauville 评分为 1 分;原左侧扁桃体增大伴代谢增高病灶本次未见显示;鼻咽顶后壁及右侧扁桃体未见明显占位及代谢增高,Deauville 评分为 1 分;其余病灶均较前相仿或减轻(图 3)。疗效评估为 CR。2025 年 3 月起开始减量匹妥布替尼靶向维持治疗,并持续随访观察(表 1)。

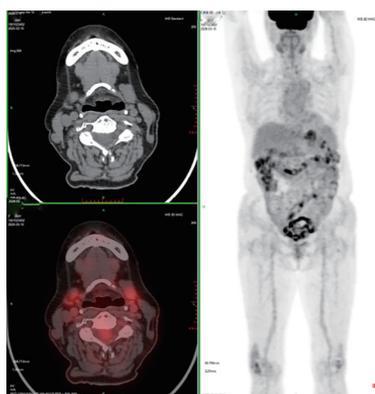


图 3 CAR-T 细胞回输后 PET-CT 图像

Fig. 3 PET-CT images post-CAR T-cell infusion

2 讨论

2.1 复发难治性 MCL 的治疗现状

MCL 是一种起源于成熟 B 细胞的 NHL 亚型,中位发病年龄约为 60 岁,诊断时 80% 以上的患者处于 Ann Arbor III~IV 期,临床表现为淋巴结肿大、脾肿大及骨髓或外周血受累,常见结外受累部位为胃肠道和韦氏环^[10]。治疗上需根据患者体能状态选择个体化方案,R-CHOP/R-DHAP 序贯自体造血干细胞移植 (autologous hematopoietic stem cell transplantation, ASCT) 是临床常用的治疗方案,但高危组患者预后较差,5 年总生存 (overall survival, OS) 率仅 17%。近年来,针对 MCL 的新型治疗手段不断涌现,其中 BTK 抑制剂在复发难治性 MCL 的治疗中显示出显著疗效,现已成为 MCL 二线治疗的重要选择。

目前国内已上市的 BTK 抑制剂共 5 种,包括第一代共价 BTK 抑制剂(伊布替尼)、第二代共价 BTK 抑制剂(阿可替尼、泽布替尼、奥布替尼)及非共价 BTK 抑制剂(匹妥布替尼)。临床研究显示,共价 BTK 抑制剂治疗复发难治性 MCL 的总缓解率(over-

表 1 患者治疗方案及疗效评估

Tab. 1 Patient treatment protocol and efficacy evaluation

时间	治疗方案	最佳疗效	持续时间/月
2019 年 4—11 月	R-CHOP 方案 4 周期;利妥昔单抗+来那度胺 2 周期	CR	1
2020 年 1 月 1 日—2020 年 5 月 13 日	R-miniCHOP 方案 3 周期;利妥昔单抗 1 周期	PR	3
2020 年 6 月—2022 年 10 月	泽布替尼	SD	29
2022 年 12 月—2023 年 1 月	维奈克拉	NR	1
2023 年 1 月 14 日	BR 方案	-	1
2023 年 2 月 24 日	RAO 方案	-	1
2023 年 4 月 4 日	BR 方案	-	1
2023 年 5 月 31 日	GPO 方案	CR	6
2023 年 11 月	RAO 方案	CR	1
2023 年 12 月	PO 方案	CR	6
2024 年 7—8 月	利妥昔单抗 2 周期	NR	3
2024 年 11 月 5 日	VAO 方案	NR	1
2024 年 12 月 10 日	瑞基奥仑赛	CR	持续中
2025 年 3 月 15 日	匹妥布替尼	CR	持续中

注:R-CHOP/R-miniCHOP:利妥昔单抗+环磷酰胺+多柔比星+长春地辛+泼尼松;BR:苯达莫斯汀+利妥昔单抗;RAO:利妥昔单抗+阿糖胞苷+奥布替尼;GPO:奥妥珠单抗+泊马度胺+奥布替尼;PO:泊马度胺+奥布替尼;VAO:硼替佐米+阿糖胞苷+奥布替尼;SD:疾病稳定;NR:无反应;-:未评估。

Note: R-CHOP/R-miniCHOP: rituximab + cyclophosphamide + doxorubicin + vincristine + prednisone; BR: bendamustine + rituximab; RAO: rituximab + cytarabine + orelabrutinib; GPO: obinutuzumab + pomalidomide + orelabrutinib; PO: pomalidomide + orelabrutinib; VAO: bortezomib + cytarabine + orelabrutinib; SD: stable disease; NR: no response; -: no evaluation.

all response rate, ORR)为 66%~87%, CR 率为 20%~77.9%, 中位无进展生存期 (progression-free survival, PFS) 为 12.8~33 个月^[11-14]。对于既往接受过共价 BTK 抑制剂治疗的复发难治性 MCL 患者, 匹妥布替尼单药治疗的 ORR 为 52%, CR 率为 25%^[15]。

BTK 抑制剂单药或联合治疗方案在 MCL 治疗中日益成为重要选择, 并展现出作为一线诱导和维持治疗的潜力。然而, 临床数据显示, 约 1/3 接受共价 BTK 抑制剂治疗的复发难治性 MCL 患者出现原发耐药, 且有 69% 的初始缓解患者在 2 年内复发, 中位 OS 为 2.9~9.1 个月^[16-18]。对于接受共价 BTK 抑制剂治疗后复发的 MCL 患者, 仍存在显著的未满足的临床需求^[19]。本例患者前期经 R-CHOP 方案治疗达 CR, 但因合并 CKD 无法接受 ASCT, 采用泽布替尼维持治疗获得 29 个月的疾病稳定后再次进展。后续经历 BR 方案、中剂量阿糖胞苷、奥妥珠单抗、泊马度胺及奥布替尼等多线治疗仍持续进展, 凸显了对新型治疗手段的迫切需求。

CAR-T 疗法已被证实可使部分复发难治性血液系统肿瘤获得持久缓解, 对 MCL 患者也同样展现出了显著的临床价值。临床研究数据显示, brexucabtagene autoleucl 治疗 MCL 的 ORR 为 91%, CR 率为 68%, 中位缓解持续时间 (duration of response, DOR)、PFS 和 OS 分别为 28.2 个月、25.8 个月和 46.6 个月^[20]; lisocabtagene maraleucl 的 ORR 为 83.1%, CR 率为 72.3%, 中位 DOR 和 PFS 分别为 15.7 个月和 15.3 个月^[21]。瑞基奥仑赛注射液作为目前国内唯一获批治疗复发难治性 MCL 的 CAR-T 产品, 其关键 JWCAR029-005 研究纳入了所有接受过 BTK 抑制剂治疗的患者 (其中 55.4% 为 BTK 抑制剂治疗后复发, 44.6% 为 BTK 抑制剂难治), 结果显示, 最佳 ORR 为 81.4%, 最佳 CR 率为 67.8%, 中位 PFS 和 OS 分别为 13 个月和 19.5 个月^[22-23]。基于这些证据, CAR-T 疗法已被《NCCN B 细胞淋巴瘤指南 (2025.V2)》和《2024 CSCO 淋巴瘤诊疗指南》推荐用于复发难治性 MCL 的治疗^[24-25]。本例患者经多线治疗后仍反复进展, 符合 CAR-T 治疗的明确适应证。

2.2 肾功能不全 MCL 患者接受 CAR-T 治疗的疗效和安全性

本例患者合并 CKD, 需长期透析, 其接受 CAR-T 治疗的疗效与安全性值得关注。既往报道显示, CAR-T 治疗后的肾毒性发生率为 5%~33%^[26-32], 但在基线肾功能不全患者中的相关报道较少。Wood

等^[33]回顾性分析了 166 例接受 Axi-Cel 或 Tisa-Cel 治疗的复发难治弥漫大 B 细胞淋巴瘤患者 [其中 17 例 (10.2%) 合并肾功能不全、149 例 (89.8%) 肾功能正常], 结果显示, 两组患者 CAR-T 输注后任意级别急性肾损伤 (acute kidney injury, AKI) 发生率比较, 差异无统计学意义 (42% vs. 21%, $P=0.08$); 中位随访 13 个月时, 肾功能不全患者与肾功能正常患者的 PFS 分别为 8.9 个月和 9.9 个月 ($P=0.75$), 提示基线肾功能水平不影响弥漫大 B 细胞淋巴瘤 CAR-T 疗效及肾功能预后。虽然肾功能不全的患者 CRS 和免疫效应细胞相关神经毒性综合征 (immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome, ICANS) 的发生率高于肾功能正常的患者, 但差异无统计学意义 ($P>0.05$)。另一项针对 NHL 患者 (包括基线存在肾功能不全的患者) 的分析显示, 合并与不合并 CKD 患者的中位 OS 分别为 7 个月和 10 个月 ($P=0.64$)^[34]。

清淋预处理是 CAR-T 治疗的关键环节, 通过减少内源性淋巴细胞数量及增加体内平衡细胞因子来促进 CAR-T 的植入、存活及疗效的提升^[35]。氟达拉滨作为美国食品药品监督管理局 (U.S. Food and Drug Administration, FDA) 批准的清淋药物, 常与环磷酰胺联合使用^[36]。

由于肾功能不全患者常被排除在 CAR-T 治疗临床试验之外, 导致关于肾脏损害患者清淋化疗安全性的研究数据有限。虽然基线存在肾脏损害是清淋化疗剂量调整的指征, 但研究显示, 清淋强度不影响患者的 PFS^[37]。基于异基因造血干细胞移植经验, 经适当剂量调整及透析支持后, 氟达拉滨可用于终末期肾病患者的预处理^[38-41]。相关药代动力学研究建议肌酐清除率低于 $60 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$ 的患者减量使用氟达拉滨以降低毒性风险, 当肾小球滤过率 $<30 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73 \text{ m}^{-2}$ 时, 建议将氟达拉滨剂量调整为 $15 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2}$ ^[34]。严重肾功能损害患者 (肾小球滤过率 $<30 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73 \text{ m}^{-2}$) 可耐受减量清淋方案 (氟达拉滨 $15 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2}$ 联合环磷酰胺 $300 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2}$), 并在给药 6 h 后进行血液透析, 该方案不会引起额外的肾毒性^[42]。Hunter 等^[43]研究证实, 经剂量调整的清淋化疗方案 (环磷酰胺联合氟达拉滨) 及 CAR-T 治疗 (axicabtagene ciloleucl 和 lisocabtagene maraleucl) 可安全用于需要透析的终末期肾病患者。

目前关于 CKD 对 CAR-T 治疗结局影响的临床证据有限, 但初步结果显示, CKD 并不影响疗效。

常规清淋预处理方案为氟达拉滨 $25 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2} \text{ d}1\sim3$ 联合环磷酰胺 $250 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2} \text{ d}1\sim3$ 。本例患者基线存在重度肾功能不全,为兼顾安全性与淋巴细胞清除效果,调整方案为减量氟达拉滨并联合阿糖胞苷(氟达拉滨 $30 \text{ mg d}1$,环磷酰胺 $350 \text{ mg d}1\sim3$,阿糖胞苷 $250 \text{ mg d}2\sim3$)。经该方案预处理后行 CAR-T 回输,患者耐受性良好,治疗期间肾功能维持稳定,未出现额外不良反应。

2.3 CAR-T 的联合治疗及 BTK 抑制剂的作用

CAR-T 疗法虽在某些血液系统恶性肿瘤的治疗中已取得显著疗效,但治疗后的复发问题仍未解决,促使该领域的研究重点转向开发联合治疗策略,以提升疗效和安全性。基于 CAR-T 的联合治疗方案可通过多靶点作用机制和抑制肿瘤逃逸等途径,增强抗肿瘤效应并克服耐药性。目前已有包括小分子药物、免疫检查点抑制剂、放射治疗、疫苗、双特异性抗体和溶瘤病毒等多种联合策略进入临床试验阶段,旨在评估其在增强 CAR-T 疗效和降低毒性方面的潜在作用^[44]。

目前研究表明,BTK 抑制剂可保留 B 细胞淋巴瘤 CD19 CAR-T 细胞功能并重塑肿瘤微环境,联合 CAR-T 治疗可增强疗效^[44-46]。NCT01865617 研究显示,19 例复发难治性慢性淋巴细胞白血病患者接受 CD19 CAR-T 联合伊布替尼治疗的 ORR 为 83%,且与 CAR-T 单独治疗相比,CRS 的严重程度有所降低^[47]。

基于 BTK 抑制剂在 B 细胞淋巴瘤中的显著疗效及与 CAR-T 治疗的协同作用,结合患者既往病史,本例患者采用匹妥布替尼作为 CAR-T 治疗后的维持治疗。

2.4 CAR-T 用于 MCL 二线治疗

目前多数 CAR-T 治疗 MCL 的研究纳入的是接受过二线及以上 BTK 抑制剂治疗的患者。近期一项 II 期研究^[48]纳入 20 例复发难治性 MCL 患者,给予有限期伊布替尼联合 CAR-T 治疗,其中 10 例未接受过 BTK 抑制剂治疗,包括 9 例以 CAR-T 治疗联合伊布替尼作为二线治疗,结果证实,无论患者既往是否接受过 BTK 抑制剂治疗,疗效均保持不变,由此证实 CAR-T 用于 MCL 二线治疗的可行性。

3 总结

本文报道了 1 例合并 CKD 的老年复发难治性 MCL 患者接受 CD19 CAR-T 治疗的病例,通过回顾

CAR-T 治疗伴肾功能不全患者的疗效和安全性数据,包括清淋预处理方案的调整策略,为类似临床情况提供参考依据,证实了 CAR-T 治疗可安全有效地用于肾功能不全的 MCL 患者。

参考文献

- [1] SWERDLOW S H, CAMPO E, HARRIS N L, et al. World Health Organization Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues [M]. 4th ed. Lyon: IARC Press, 2008: ednp194-195.
- [2] 中国抗癌协会血液肿瘤专业委员会,中华医学会血液学分会,中国临床肿瘤学会淋巴瘤专家委员会,等.套细胞淋巴瘤诊断与治疗中国指南(2022 年版)[J].中华血液学杂志, 2022, 43(7): 529-536. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2022.07.001.
- [3] VILLA D, JIANG A, VISCO C, et al. Time to progression of disease and outcomes with second-line BTK inhibitors in relapsed/refractory mantle cell lymphoma[J]. Blood Adv, 2023, 7(16): 4576-4585. DOI: 10.1182/bloodadvances.2023009804.
- [4] DREYLING M, GOY A, HESS G, et al. Long-term outcomes with ibrutinib treatment for patients with relapsed/refractory mantle cell lymphoma: a pooled analysis of 3 clinical trials with nearly 10 years of follow-up [J]. Hemasphere, 2022, 6(5): e712. DOI: 10.1097/HS9.0000000000000712.
- [5] WANG M, RULE S, ZINZANI P L, et al. Acalabrutinib in relapsed or refractory mantle cell lymphoma (ACE-LY-004): a single-arm, multicentre, phase 2 trial [J]. Lancet, 2018, 391(10121): 659-667. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)33108-2.
- [6] ZHOU K S, ZOU D H, ZHOU J F, et al. Zanubrutinib monotherapy in relapsed/refractory mantle cell lymphoma: a pooled analysis of two clinical trials [J]. J Hematol Oncol, 2021, 14(1): 167. DOI: 10.1186/s13045-021-01174-3.
- [7] DENG L J, ZHOU K S, LIU L H, et al. Orelabrutinib for the treatment of relapsed or refractory MCL: a phase 1/2, open-label, multicenter, single-arm study [J]. Blood Adv, 2023, 7(16): 4349-4357. DOI: 10.1182/bloodadvances.2022009168.
- [8] HESS G, DREYLING M, OBERIC L, et al. Real-world experience among patients with relapsed/refractory mantle cell lymphoma after Bruton tyrosine kinase inhibitor failure in Europe: The SCHOLAR-2 retrospective chart review study [J]. Br J Haematol, 2023, 202(4): 749-759. DOI: 10.1111/bjh.18519.
- [9] ZENG D F, FANG Y, FEI Y, et al. Treatment patterns and clinical outcomes of mantle cell lymphoma: a retrospective cohort study by CHOICE [J]. Int J Cancer, 2023, 153(5): 1016-1025. DOI: 10.1002/ijc.34565.
- [10] WU M, LI Y, HUANG H Q, et al. Initial treatment patterns and survival outcomes of mantle cell lymphoma patients managed at Chinese academic centers in the rituximab era: a real-world study [J]. Front Oncol, 2022, 11: 770988. DOI: 10.3389/fonc.2021.770988.
- [11] RULE S, DREYLING M, GOY A, et al. Outcomes in 370 patients with mantle cell lymphoma treated with ibrutinib: a pooled analysis from three open-label studies [J]. Br J Haematol, 2017, 179(3): 430-438. DOI: 10.1111/bjh.14870.
- [12] LE GOUILL S, DŁUGOSZ-DANECKA M, RULE S, et al. Final results and overall survival data from a phase II study

- of acalabrutinib monotherapy in patients with relapsed/refractory mantle cell lymphoma, including those with poor prognostic factors [J]. *Haematologica*, 2024, 109(1): 343–350. DOI: 10.3324/haematol.2022.282469.
- [13] ZHOU K S, ZOU D H, ZHOU J F, et al. Zanubrutinib monotherapy in relapsed/refractory mantle cell lymphoma: a pooled analysis of two clinical trials [J]. *J Hematol Oncol*, 2021, 14(1): 167. DOI: 10.1186/s13045-021-01174-3.
- [14] DENG L J, ZHOU K S, LIU L H, et al. Orelabrutinib for the treatment of relapsed or refractory MCL: a phase 1/2, open-label, multicenter, single-arm study [J]. *Blood Adv*, 2023, 7(16): 4349–4357. DOI: 10.1182/bloodadvances.2022009168.
- [15] MATO A R, SHAH N N, JURCZAK W, et al. Pirtobrutinib in relapsed or refractory B-cell malignancies (BRUIN): a phase 1/2 study [J]. *Lancet*, 2021, 397(10277): 892–901. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)00224-5.
- [16] MARTIN P, MADDOCKS K, LEONARD J P, et al. Postibrutinib outcomes in patients with mantle cell lymphoma [J]. *Blood*, 2016, 127(12): 1559–1563. DOI: 10.1182/blood-2015-10-673145.
- [17] CHEAH C Y, CHIHARA D, ROMAGUERA J E, et al. Patients with mantle cell lymphoma failing ibrutinib are unlikely to respond to salvage chemotherapy and have poor outcomes [J]. *Ann Oncol*, 2015, 26(6): 1175–1179. DOI: 10.1093/annonc/mdv111.
- [18] WU J J, WADE S W, ITANI T, et al. Unmet needs in relapsed/refractory mantle cell lymphoma (r/r MCL) post-covalent Bruton tyrosine kinase inhibitor (BTKi): a systematic literature review and meta-analysis [J]. *Leuk Lymphoma*, 2024, 65(11): 1609–1622. DOI: 10.1080/10428194.2024.2369653.
- [19] MCCULLOCH R, EYRE T A, RULE S. What causes bruton tyrosine kinase inhibitor resistance in mantle cell lymphoma and how should we treat such patients? [J]. *Hematol Oncol Clin North Am*, 2020, 34(5): 923–939. DOI: 10.1016/j.hoc.2020.06.008.
- [20] WANG M, MUNOZ J, GOY A, et al. Three-year follow-up of KTE-X19 in patients with relapsed/refractory mantle cell lymphoma, including high-risk subgroups, in the ZUMA-2 study [J]. *J Clin Oncol*, 2023, 41(3): 555–567. DOI: 10.1200/JCO.21.02370.
- [21] WANG M, SIDDIQI T, GORDON L I, et al. Lisocabtagene maraleucel in relapsed/refractory mantle cell lymphoma: primary analysis of the mantle cell lymphoma cohort from TRANSCEND NHL 001, a phase I multicenter seamless design study [J]. *J Clin Oncol*, 2024, 42(10): 1146–1157. DOI: 10.1200/JCO.23.02214.
- [22] SONG Y Q, ZHOU K S, LI L F, et al. Safety and efficacy of relmacabtagene autoleucel (relma-cel) in adults with relapsed/refractory mantle cell lymphoma (r/r MCL): updated results from a phase II open-label study in China [J]. *Blood*, 2023, 142: 3024–3025.
- [23] 国家药品监督管理局. 药品数据查询瑞基奥仑赛注射液说明书 [EB/OL]. (2024-08-20) [2025-04-14]. <https://www.cde.org.cn/main/xxgk/postmarketpage?acceptidCODE=3583b8415b346a511ed6bde331cead09>.
- [24] NCCN. Clinical Practice Guidelines in Oncology: B-Cell Lymphoma (Version 2.2025) [EB/OL]. [2025-04-14]. <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1480>.
- [25] 中国临床肿瘤学会指南工作委员会组织. 中国临床肿瘤学会(CSCO)恶性血液病诊疗指南 2024 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2024: 119-132.
- [26] GUTGARTS V, JAIN T, ZHENG J T, et al. Acute kidney injury after CAR-T cell therapy: low incidence and rapid recovery [J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2020, 26(6): 1071–1076. DOI: 10.1016/j.bbmt.2020.02.012.
- [27] AHMED G, BHASIN-CHHABRA B, SZABO A, et al. Impact of chronic kidney disease and acute kidney injury on safety and outcomes of CAR T-cell therapy in lymphoma patients[J]. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*, 2022, 22(11): 863–868. DOI: 10.1016/j.clml.2022.07.007.
- [28] PENACK O, PECZYNSKI C, KOENECKE C, et al. Organ complications after CD19 CAR T-cell therapy for large B cell lymphoma: a retrospective study from the EBMT transplant complications and lymphoma working party [J]. *Front Immunol*, 2023, 14: 1252811. DOI: 10.3389/fimmu.2023.1252811.
- [29] LEÓN-ROMÁN J, IACOBONI G, BERMEJO S, et al. Transient acute kidney injury after chimeric antigen receptor T-cell therapy in patients with hematological malignancies [J]. *Clin Kidney J*, 2024, 17(3): sfac027. DOI: 10.1093/ckj/sfac027.
- [30] LEE M D, STROHBEHN I A, SEETHAPATHY H S, et al. Acute kidney injury after the CAR-T therapy tisagenlecleucel [J]. *Am J Kidney Dis*, 2021, 77(6): 990–992. DOI: 10.1053/ajkd.2020.08.017.
- [31] PETGRAVE Y P, SELUKAR S, EPPERLY R, et al. Acute kidney injury following treatment with CD19-specific CAR T-cell therapy in children, adolescent, and young adult patients with B-cell acute lymphoblastic leukemia [J]. *Pediatr Nephrol*, 2024, 39(8): 2495–2503. DOI: 10.1007/s00467-024-06331-7.
- [32] AHMED G, BHASIN-CHHABRA B, SZABO A, et al. Impact of Chronic Kidney Disease and Acute Kidney Injury on Safety and Outcomes of CAR T-Cell Therapy in Lymphoma Patients [J]. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*, 2022, 22(11): 863–868. DOI: 10.1016/j.clml.2022.07.007.
- [33] WOOD A C, PEREZ A P, ARCIOLA B, et al. Outcomes of CD19-targeted chimeric antigen receptor T cell therapy for patients with reduced renal function including dialysis [J]. *Transplant Cell Ther*, 2022, 28(12): 829.e1–829.e8. DOI: 10.1016/j.jtct.2022.09.009.
- [34] AHMED G, BHASIN-CHHABRA B, SZABO A, et al. Impact of chronic kidney disease and acute kidney injury on safety and outcomes of CAR T-cell therapy in lymphoma patients [J]. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*, 2022, 22(11): 863–868. DOI: 10.1016/j.clml.2022.07.007.
- [35] LIANG Z Y, ZHANG H, SHAO M, et al. Lymphodepletion chemotherapy revitalizes chimeric antigen receptor T cells contributing to regression of relapsed B-cell lymphoma: a case report [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2020, 99(43): e22510. DOI: 10.1097/MD.00000000000022510.
- [36] FABRIZIO V A, BOELEN S J J, MAUGUEN A, et al. Optimal fludarabine lymphodepletion is associated with improved outcomes after CAR T-cell therapy [J]. *Blood Adv*, 2022, 6(7): 1961–1968. DOI: 10.1182/bloodadvances.2021006418.

- [37] HIRAYAMA A V, GAUTHIER J, HAY K A, et al. The response to lymphodepletion impacts PFS in patients with aggressive non-Hodgkin lymphoma treated with CD19 CAR T cells [J]. *Blood*, 2019, 133(17): 1876-1887. DOI: 10.1182/blood-2018-11-887067.
- [38] CHEN Y B, ELIAS N, HEHER E, et al. Haploidentical hematopoietic cell and kidney transplantation for hematological malignancies and end-stage renal failure [J]. *Blood*, 2019, 134(2): 211-215. DOI: 10.1182/blood.2019000775.
- [39] CHEN Y B, KAWAI T, SPITZER T R. Combined bone marrow and kidney transplantation for the induction of specific tolerance [J]. *Adv Hematol*, 2016, 2016: 6471901. DOI: 10.1155/2016/6471901.
- [40] SPITZER T R, TOLKOFF-RUBIN N, BENEDICT COSIMI A, et al. Twenty-year follow-up of histocompatibility leukocyte antigen-matched kidney and bone marrow cotransplantation for multiple myeloma with end-stage renal disease: lessons learned [J]. *Transplantation*, 2019, 103(11): 2366-2372. DOI: 10.1097/TP.0000000000002669.
- [41] LICHTMAN S M, ETCUBANAS E, BUDMAN D R, et al. The pharmacokinetics and pharmacodynamics of fludarabine phosphate in patients with renal impairment: a prospective dose adjustment study [J]. *Cancer Invest*, 2002, 20(7/8): 904-913. DOI: 10.1081/cnv-120005903.
- [42] MARQUARD F, LANGEBRAKE C, JANSON D, et al. Case Report: Lymphodepletion followed by CAR-T cell therapy with Idecabtagen vicleucel in a patient with severe renal impairment [J]. *Front Oncol*, 2023, 13: 1288764. DOI: 10.3389/fonc.2023.1288764.
- [43] HUNTER B D, HODA D, NGUYEN A, et al. Successful administration of chimeric antigen receptor (CAR) T-cell therapy in patients requiring hemodialysis [J]. *Exp Hematol Oncol*, 2022, 11(1): 10. DOI: 10.1186/s40164-022-00266-1.
- [44] USLU U, CASTELLI S, JUNE C H. CAR T cell combination therapies to treat cancer [J]. *Cancer Cell*, 2024, 42(8): 1319-1325. DOI: 10.1016/j.ccell.2024.07.002.
- [45] 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.
- [46] LUO W J, LI C G, WU J H, et al. Bruton tyrosine kinase inhibitors preserve anti-CD19 chimeric antigen receptor T-cell functionality and reprogram tumor micro-environment in B-cell lymphoma [J]. *Cytotherapy*, 2023, 25(7): 739-749. DOI: 10.1016/j.jcyt.2023.03.005.
- [47] GAUTHIER J, HIRAYAMA A V, PURUSHE J, et al. Feasibility and efficacy of CD19-targeted CAR T cells with concurrent ibrutinib for CLL after ibrutinib failure [J]. *Blood*, 2020, 135(19): 1650-1660. DOI: 10.1182/blood.2019002936.
- [48] MINSON A, HAMAD N, CHEAH C Y, et al. CAR T cells and time-limited ibrutinib as treatment for relapsed/refractory mantle cell lymphoma: the phase 2 TARMAC study [J]. *Blood*, 2024, 143(8): 673-684. DOI: 10.1182/blood.2023021306.

校稿: 刘颖 李征

本文引用格式: 周亦星, 刘俊, 李启英, 等. CD19 CAR-T细胞治疗老年复发难治性套细胞淋巴瘤合并慢性肾脏病患者1例及文献复习[J]. *肿瘤药 学*, 2025, 15(3): 329-336. DOI: 10.3969/j. issn. 2095-1264.2025.03.05.

Cite this article as: ZHOU Yixing, LIU Jun, LI Qiyang, et al. CD19 CAR-T therapy for an elderly patient with relapsed/refractory mantle cell lymphoma and chronic kidney disease: a case report and literature review [J]. *Anti-tumor Pharmacy*, 2025, 15(3): 329-336. DOI: 10.3969/j. issn.2095-1264.2025.03.05.