

■技术·思维

L-TIL 治疗 PD-1 抗体耐药患者

□张 勇 文/图

河南省肿瘤医院免疫治疗科近期开展了一项“液体肿瘤浸润淋巴细胞治疗抗PD-1抗体(一种重要的免疫抑制分子)治疗失败的晚期恶性肿瘤的单臂单中心临床研究”。前期,我们曾应用液体肿瘤浸润淋巴细胞(L-TIL)治疗了4例PD-1抗体耐药肿瘤患者,其中3例出现了明显的肿瘤缩小。

病例一

患者为男性,48岁,2017年10月,因体检发现“左肾占位并肺部多发结节”在青岛一家医院进行左肾根治性切除术。根据术后病理检查结果,被诊断为肾透明细胞瘤,接受舒尼替尼靶向治疗。2018年2月,患者做CT检查,结果显示双肺结节较以前增大,患者停用舒尼替尼,改用中药及间断口服卡铂替尼治疗2个多月,效果不佳。

患者2018年5月到河南省肿瘤医院免疫治疗科治疗,被诊断为“左肾癌术后靶向治疗后肺转移”,参加了“R-CIK细胞(非特异扩增的T淋巴细胞)联合抗PD-1抗体治疗靶向治疗失败的肾透明癌单臂单中心临床研究”,治疗2个多月后肿瘤明显缩小,疗效评价为部分缓解(PR)。

患者继续治疗9个月后,2019年2月CT复查结果显示,肺部肿块较以前进展;退出临床研究后改用“阿西替尼联合PD-1抗体(奥德武)”方案治疗,1个多月后肿瘤又出现明显缩小,疗效达PR;治疗效果持续6个月后,患者的肿瘤又出现了进展。

2019年9月,患者在河南省肿瘤医院免疫治疗科应用L-TIL细胞治疗,具体治疗方案为:继续按原方案进行PD-1抗体治疗,L-TIL细胞每3周一个治疗量静脉回输。应用L-TIL细胞治疗2个周期后,影像学检查结果显示肺部转移瘤明显缩小,疗效评价为部分缓解。目前,患者的肿瘤已持续缓解7个月,在治疗过程中未出现明显不良反应。

这名肾癌患者接受PD-1抗体治疗后肿瘤出现进展,4个周期L-TIL治疗后肺及纵隔转移瘤明显缩小(见图1)。

病例二

患者为女性,34岁,2015年9月在洛阳一家医院进行右上臂肿物切除术,术后被诊断为恶性黑色素瘤,应用干扰素治疗近一年。2016年8月,患者出现头痛,做CT检查,结果发现颅内占位;到北京一家医院进行脑部肿物切除术,病理报告为右颞叶恶性黑色素瘤。术后等身体恢复

后,患者到北京另外一家医院进行“替莫唑胺+顺铂+恩度”化疗3个周期,效果不佳。

2017年1月,患者参加一项“考察重组人源化抗PD-1单克隆抗体注射液在标准治疗失败后的局部进展或转移性黑色素瘤患者中的有效性和安全性的开放、多中心、单臂、II期临床研究”,应用拓益每千克体重3毫克、两周一次静脉输注治疗。治疗4个周期后,影像学检查结果显示肿瘤明显缩小,疗效为部分缓解。疗效持续15个月,肺部肿瘤再次增大,评价为疾病进展后退出临床研究。

2019年4月,患者又参加一项“白蛋白紫杉醇+卡铂+恩度对照紫杉醇+卡铂治疗PD-1失败晚期黑色素瘤的随机对照、开放、多中心临床试验”,具体用药:紫杉醇270毫克每平方米体表面积,化疗第一天使用;卡铂AUC(时间曲线下面积)=5,第一天使用;21天为一个化疗周期。治疗2个周期后,患者疗效评价为疾病进展,遂退出该项临床研究。

2019年11月,患者到河南省肿瘤医院免疫治疗科应用L-TIL细胞治疗。具体用药方案为:PD-1抗体(健盛得)200毫克每21天一次静脉回输,L-TIL细胞每3周一个治疗量静脉回输。应用L-TIL细胞治疗4个周期后,影像学检查结果显示肺部转移瘤几乎完全消失,疗效评价为部分缓解。目前,患者肿瘤已持续缓解5个月,在治疗过程中未出现明显不良反应。

这名恶性黑色素瘤患者接受PD-1抗体治疗后肿瘤出现进展,4个周期L-TIL细胞治疗后胸部肿瘤明显缩小(见图2)。

病例三

男,56岁,2017年12月因腹股沟淋巴结肿大,入住河南省肿瘤医院普外科。CT检查结果显示:1.左锁骨上、左侧颈后部脂肪间隙、左上纵隔、腹膜后、右侧腹股沟及两侧髂血管旁多发肿大淋巴结,淋巴瘤?2.右肺上叶、左肺下叶胸膜下有微小结节。

患者接受进行右侧腹股沟淋巴结切除活检术,术后病理报告为恶性黑色素瘤。

患者转入河南省肿瘤医院免疫治疗科治疗,进行肿瘤基因检测,发现BRAF基因(一个影响肿瘤药物使用效果的基因)V600E(密码子600)出现点突变。2018年1月,患者接受PD-1抗体(健盛得)治疗,治疗3个周期后,CT检查结果显示:1.左锁骨上、左侧颈后部脂肪间隙、左上纵隔、腹膜后、右侧腹股沟及两侧髂血管旁多发肿大淋巴结,部分较以前缩小,部分较以前略大。2.右肺上叶、左肺下叶胸膜下有微小结节,部分与以前相仿,部分较以前显示不清。继续给予健盛得治疗半年后,患者肝脏出现多发转移瘤,遂停用PD-1抗体。

患者于2018年6月开始应用维莫非尼靶向治疗,一个半月后CT检查结果显示肿瘤缩小,疗效评价为部分缓解。患者在家服药期间曾因不良反应自行停用维莫非尼,后调整剂量继续服用。

在应用维莫非尼期间,患者2018年9月出现左锁骨上淋巴结增大,到河南省肿瘤医院放疗科进行局部放疗;2019年7月因腹膜后淋巴结肿大,在河南省肿瘤医院介入科进行离子植入治疗;2019年9月CT复查结果显示,除离子植入的病灶较以前缩小外,其余病灶均增大,且脑部出现新发转移灶,遂停止维莫非尼治疗。

2019年9月24日至10月24日,患者又到河南省肿瘤医院免疫治疗科化疗2个周期,化疗方案为:达卡巴嗪0.5克,第一天至

第五天;顺铂30毫克,第一天至第四天。

在化疗间歇期,患者于2019年10月8日在郑州一家医院行颅内肿瘤伽马刀治疗。化疗2个周期后,患者全身多发转移病灶较以前增大增多,自述胸背部疼痛加重,疗效评价为肿瘤进展。

患者于2020年1月24日在河南省肿瘤医院免疫治疗科应用L-TIL细胞治疗,具体用药方案为:PD-1抗体(拓益)240毫克每21天一次,L-TIL细胞每3周一个治疗量静脉输注。应用L-TIL细胞治疗2个周期后,影像学检查结果为全身多发转移瘤明显缩小,腰背部疼痛消失,疗效评价为部分缓解。患者在L-TIL细胞回输后曾出现一过性低热,无其他特殊不良反应。目前患者肿瘤已持续缓解3个月。

这名恶性黑色素瘤多发转移患者应用PD-1抗体治疗后肿瘤出现进展,应用L-TIL治疗2个周期后肿瘤明显缩小(见图3)。

高全立主任的评价

肿瘤对PD-1抗体的耐药分为原发性耐药和继发性耐药。原发性耐药是指一开始肿瘤就对PD-1抗体治疗没有反应,继发性耐药是指开始应用PD-1抗体有效,后来又出现了肿瘤进展。

肿瘤患者一旦对PD-1抗体治疗出现耐药,就很少有可选择的治疗方案了。好消息是在今年的AACR(美国癌症研究协会年会)会议上,美国莫菲特癌症研究中心的研究人员报道应用肿瘤浸润淋巴细胞(TIL)治疗PD-1抗体耐药的肿瘤患者有较好的疗效,12例病例中有3例出现了明

显的肿瘤缩小,其中2例肿瘤完全消失时间已超过一年。这样的结果让科学家们看到了TIL细胞治疗癌症的巨大潜力。

然而,应用TIL细胞治疗也有很大的局限性。该治疗首先需要手术取得肿瘤组织用于TIL细胞的扩增;而对于晚期肿瘤病人来说,大部分很难再进行手术操作,因此严重限制了该技术的推广应用。其次,即使能手术取得肿瘤标本,由于TIL细胞在肿瘤组织中含量很少,也会有一部分病人出现培养失败。

为了打破以上TIL细胞治疗的两大壁垒,河南省肿瘤医院免疫治疗科的研究人员探索出了从外周血中大量扩增TIL细胞的方法,并将其命名为L-TIL。相比从肿瘤组织中取得TIL细胞,L-TIL细胞取材更方便,且培养成功率几乎是100%。

前期,我们尝试应用L-TIL细胞治疗了4例PD-1抗体治疗失败的晚期癌症病人,他们都是三线以上方案治疗失败的病人,其中3例出现了明显的肿瘤缩小,按RECIST评价标准(实体瘤的疗效评价标准)均达到了部分缓解的疗效,其中一个肿瘤患者的肿瘤接近完全消失;而且,应用L-TIL细胞治疗的副作用非常微小,4例患者均没有出现CTCAE(常见不良反应事件评价标准)分级2级以上的不良反应。为此,我们的研究者发起了一项临床研究,应用L-TIL细胞治疗PD-1抗体耐药的肿瘤患者。我们相信,L-TIL细胞能给更多肿瘤患者带来福音。(作者供职于河南省肿瘤医院)

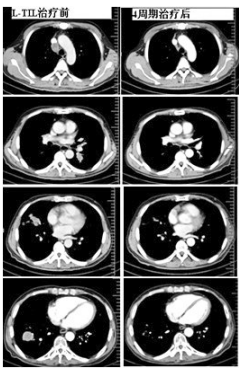


图1

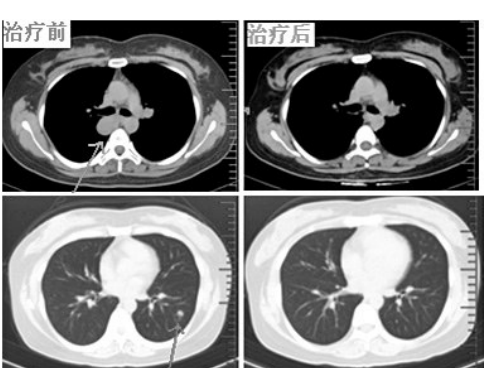


图2



图3

突发“胃痛” 竟是心梗

□王 聪

在河南省省立医院心内科,以为自己是“老胃病”的患者老张,被诊断为急性心肌梗死,现已住进CCU(冠心病重症监护室)。

前几天,患者因胃痛难忍,被儿子送进该院急救站。

急救护士立即询问患者病情。患者诉说自己今年75岁,有高血压、糖尿病病史,感到胃部不适,前来就诊。急救护士立即为

患者测量血压:154/94毫米汞柱(1毫米汞柱=133.322帕)。测量血压后,急救护士将患者转运至抢救大厅,做心电图检查。

检查完毕后,看着手中的心电图波形,急救护士心头一惊:急性下壁心肌梗死、II、III、aVF(心脏下壁心电图向量的表现)导联ST段抬高(主要见于急性心肌梗死、变异型心绞痛)!!护士立即嘱咐患者绝对卧床,监测生命体征,进

行鼻导管吸氧、建立静脉通路,让患者口服阿司匹林肠溶片300毫克、阿托伐他汀钙片20毫克、替格瑞洛180毫克,并立即通知心内科医师会诊。

急救医师及心内科医师与家属沟通病情后,立即将患者转运至导管室,进行冠状动脉造影检查,结果显示:患者3支血管出现病变!其中一支血管堵塞率达75%!

经过导管室医务人员的不懈努力,患者的病情得到控制,术后转至CCU!

说到急性心肌梗死,不少人会先联想到胸痛、胸闷、气急等症状,为什么老张会表现为胃痛?

在中国,心肌梗死的发病率呈逐年上升趋势,很多患者的症状不典型,容易被误诊和忽视。

有报道显示,在我国的心肌梗死患者中,1/3以上的人临床症状

不典型,被称为“不典型心肌梗死”或“非典型心肌梗死”。这些患者在心肌梗死发作前的胸痛也是不典型的,最常见的是胃痛或腹痛,也可表现为肩臂痛、牙痛等。

对中老年人发生不明原因的长期腹痛、肩臂痛,除了怀疑相关部位的常见疾病外,也要进行相关检查,排除心脏方面的问题;一旦发现冠心病等心血管疾病,应及时开展治疗。(作者供职于河南省省立医院)

失眠就是抑郁了吗

□徐亚辉 张晓洋

人的一生有1/3的时间在睡眠中度过,人体神经元和相关组织恢复、重建和再生,需要睡眠状态下提供的休息才能完成。抑郁症患者大多有失眠现象,在抑郁症的早期就会出现,而且随着抑郁症的加重而加重。在门诊上,许多抑郁症患者以失眠为主诉就诊。今天,我们和大家聊聊什么是失眠,什么是抑郁症,谈一谈失眠和抑郁症的关系。

世界卫生组织的调查显示,全球超过27%的人有睡眠问题;中国睡眠研究会2018年发布的报告显示,中国有高达38%的人存在不同程度的失眠状况,从2013年至2018年,失眠患者增加了5倍,平均每10个人里就有近3人失眠。失眠和抑郁症有着千丝万缕的关系。一项对1万人进行的调查结果显示,失眠者患抑郁症的可能性是没有失眠者的5倍。实际上,失眠往往也是抑郁症的征兆之一。

我们先来了解一下什么是失眠。失眠是临床上最常见的睡眠障碍,主要表现为入睡困难,睡眠时间缩短,睡眠过程中容易惊醒,自我感觉睡眠不满意,白天感觉疲劳、烦躁、情绪失控、注意力不集中等。其中入睡困难是最常见的症状,有人白天就开始担心自己晚上睡不着觉,睡前感觉大脑不受控制、异常兴奋。有人试图以饮酒的方式来改善自己的睡眠,虽然部分人睡眠得到改善,但饮酒量逐渐增加,直至再次睡不着觉。在诊断失眠时,不能仅仅以睡眠时间长短作为判断标准,因为有些人虽然睡眠时间很长,但是仍认为自己睡眠质量差,痛苦不堪;相反,有些人只睡较短的时间便会感到满足。根据国际疾病诊断标准(ICD-10),确诊失眠需要满足以下几项:

1.对睡眠的时间和(或)睡眠质量不满意,表现为:入睡困难,或者难以维持睡眠,或者睡眠时

间短,早醒。

2.这种睡眠紊乱每周至少发生3次,并持续一个月以上。

3.日夜专注于失眠,过分担心失眠的后果。

4.对睡眠量和(或)质的不满意引起苦恼或影响了社交及工作,表现为白天精神差,注意力不集中,记忆力下降,工作效率低,情绪不稳定,易激惹,发脾气。

5.排除酒精、兴奋剂等精神活性物质以及躯体疾病、精神疾病等引起的睡眠障碍。

抑郁症患者会出现睡眠问题,主要表现为早醒,醒后难以入睡,也有表现为睡眠中多次惊醒或多梦,晨起后不能恢复充沛精力,白天头昏、疲乏、无力或脑胀,记忆力下降,注意力不能集中,工作与学习能力下降。抑郁症的核心表现为情绪低落,兴趣不高,出现悲观情绪,思维迟缓,缺乏主动性,自责自罪,饮食、睡眠差,担心自己患有各种疾病,感

到全身多处不适,“丧失体验快乐的能力”,严重者可出现自杀念头和行为。根据ICD-10,抑郁症患者通常表现为心情低落、兴趣和愉快感丧失,导致劳累感增加和精力降低,还有做点事情就感觉明显倦怠。其他症状为:

1.集中注意的能力降低。
2.自我评价和自信降低。
3.有自责观念和无价值感(即使在轻度发作中也有)。
4.认为前途暗淡、悲观。
5.有自伤或自杀的观念或行为。

确诊为失眠后,怎么办?我们可以为患者做多导睡眠监测(Polysomnography, PSG), PSG会为我们清楚地显示睡眠问题出在哪里,告诉我们是入睡困难还是睡眠结构紊乱。患者整夜的睡眠状况将会让人一目了然,为精准治疗提供依据。

失眠患者需要根据失眠特点选药:1.如果是入睡困难,可能会选择作用时间短的睡眠诱导剂。2.夜里容易醒来的患者、睡眠结构紊乱的患者,可以使用调理睡眠节律的药物或作用时间较长的药物等。

在日常生活中,人们可以从以下几个方面预防失眠:1.作息规律,保持相对稳定的作息时时间。2.适当的运动有益于睡眠,但睡前2小时,尽量不要剧烈运动和精力降低,还有做点事情就放松,保证足部的血液循环也有助于睡眠。4.尽量少饮酒,少喝咖啡,少食用刺激性食物。5.白天少卧床,尽量不在床上从事和睡觉无关的事情。6.保持心情平静是最主要的方法,就是把情绪调整好,失眠就消失了。

现在,我们可以了解到,失眠只是抑郁症的一个表现,但不是所有的失眠都会导致抑郁症。抑郁症患者也会出现睡眠问题,但

■临床笔记

近日,漯河市中心医院住院部超声诊断科为一名男性患者成功实施经颅多普勒发泡试验。

患者为50多岁男性,以“右侧肢体不自主运动伴言语障碍1天,加重11小时”为主诉入院。

经护理部和医技部协调,在神经内科健康管理师协助下,对患者进行了多学科会诊。为进一步查明原因,医生要求进行发泡试验检查,以排除患者心脏存在卵圆孔未闭(PFO)可能。已有大量临床数据证实,10%~40%的PFO与不明原因脑卒中的发生密切相关。完善各项检查后做发泡试验检查,在双通道双深度模式下监测双侧大脑中动脉,两次微气泡注入后,配合Valsalva(即吹起憋气)动作完成试验,发现患者双侧大脑中动脉微气泡信号出现,证实存在PFO。

发泡试验是什么

发泡试验,又称对比增强经颅多普勒超声检查。其方法为:将生理盐水和血液混合后经肘静脉注射,通过经颅多普勒超声监测大脑中动脉血流,分别观察平静呼吸及Valsalva动作10秒内的微栓子信号数量,如果存在心脏或者肺动静脉异常右向左分流,则微栓子信号通过分流进入左心系统和体循环动脉系统,通过经颅多普勒超声检查可以监测到脑动脉的微栓子信号。

该项检查对于偏头痛、脑梗死的病因发现有重要意义。医学研究发现,PFO是房间隔的一种先天发育缺损。微小血栓或5-羟色胺等人体血液中的代谢产物,原本会在人体的肺循环系统内沉积、灭活,但患有先天性心脏卵圆孔未闭的患者,在深呼吸、咳嗽等状况下左右心房会形成一定的压力差,使得这些本该沉积、灭活的物质通过肺循环和体循环之间存在的通道,进入人体脑部,让人出现头痛等症状,甚至发生脑卒中(俗称中风)。一旦诊断明确,患者可以通过介入手术来明显改善头痛、晕厥等症状。

“前哨”助力脑卒中防控

发泡试验的适应证包括常规检查找不到病因的短暂性脑缺血发作、偏头痛,特别是无先兆偏头痛以及不明原因晕厥等。

近年来,高血压、高血脂、糖尿病、房颤等引发的脑卒中已经成为中国居民第一位死亡和致残原因,不仅给患者家庭,也给社会造成了极大的负担。

血管超声以其无创性、实时动态的特点为临床医生增加了一双“眼睛”,在脑卒中的筛查中发挥着极为重要的作用,成为这一疾病有力的筛查“武器”,被称为脑卒中防控的“前哨”,尤其是颈动脉超声联合筛查能对脑卒中进行精准诊断与治疗评估,在很大程度上可助力全国脑卒中防治工作的开展。其中,经颅多普勒超声检查在隐匿性脑卒中疾病的鉴别诊断中具有非常大的优势!

漯河市中心医院此次成功开展的发泡试验,填补了豫中南地区此类疾病病因诊断方面的一项空白,为此类患者提供了明确的病因提示,从而为医生实施个性化、有效的诊疗方案提供了依据。

(作者供职于漯河市中心医院)

征 稿

科室开展的新技术,在临床工作中积累的心得体会,在治疗方面取得的新进展,对某种疾病的治疗思路……本版设置的主要栏目有《技术·思维》《医技在线》《临床笔记》《精医懂药》《医学检验》《医学影像》等,请您关注,并期待您提供稿件给我们。

稿件要求:言之有物,可以为同行提供借鉴,或有助于业界交流学习;文章可搭配1~3张医学影像图片,以帮助读者更直观地了解技术要点或效果。

联系人:贾领珍

电话:(0371)85966391

投稿邮箱:337852179@qq.com

邮编:450046

地址:郑州市金水东路与博学路交叉口东南角河南省卫生健康委员会8楼医药卫生报社编辑部



协办单位:河南省精神病医院(新乡医学院二附院)
咨询电话:0373-3373990; 0373-3373894