

# 抗CD19 CAR-T细胞序贯异基因造血干细胞移植术治疗难治B淋巴细胞白血病疗效及安全性观察

艾昊 尹青松 王倩 符粤文 魏旭东 宋永平

郑州大学附属肿瘤医院、河南省肿瘤医院 450008

通信作者:魏旭东,Email:weixudong63@126.com

**【摘要】** 目的 探讨抗CD19 CAR-T细胞治疗达深度缓解后序贯异基因造血干细胞移植(allo-HSCT)治疗难治B淋巴细胞白血病的疗效及不良反应。方法 回顾性分析2017年11月至2019年3月河南省肿瘤医院收治的10例抗CD19 CAR-T细胞治疗达深度缓解后序贯allo-HSCT难治B淋巴细胞白血病患者的临床资料。结果 ①10例患者中,男5例,女5例,中位年龄23.5(10~31)岁,其中难治急性B淋巴细胞白血病(B-ALL)9例,慢性淋巴细胞白血病(CLL)1例。10例患者抗CD19 CAR-T细胞治疗后第30天及移植前评估微小残留病(MRD)均为阴性。②亲缘全相合移植2例,亲缘单倍型移植8例,抗CD19 CAR-T细胞治疗获得深度缓解至allo-HSCT中位时间为32.5(20~60)d。③10例患者获得造血重建,中性粒细胞植入中位时间为15(15~21)d,血小板植入中位时间为19(17~30)d。④预处理过程中,10例患者均未出现肝静脉闭塞病及出血性膀胱炎。1例患者出现渗漏综合征,予以限制入量、补充白蛋白及利尿等治疗后好转。移植过程中8例(80%)出现发热,均经抗感染治疗后好转。发生Ⅱ度急性移植物抗宿主病(aGVHD)2例,Ⅲ度aGVHD 1例;至随访截止9例存活患者中8例出现局限性慢性移植物抗宿主病。⑤中位随访262(150~540)d,预期1年总生存率为(90.0±1.0)%,无病生存率为(85.7±1.3)%。结论 抗CD19 CAR-T细胞治疗达深度缓解后序贯allo-HSCT可作为难治B淋巴细胞白血病患者的可选治疗方案。

**【关键词】** CAR-T细胞; 难治/复发; 白血病,B细胞; 造血干细胞移植

**基金项目:**河南省科技攻关计划(182102310381);河南省医学科技攻关计划省部共建项目(201701028);河南省自然科学基金(22180003)

DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2020.03.010

## Safety and efficacy of patients with refractory B-lymphoblastic leukemia treated with anti-CD19 CAR-T cell bridging to allogeneic hematopoietic stem cell transplantation

Ai Hao, Yin Qingsong, Wang Qian, Fu Yuewen, Wei Xudong, Song Yongping

Department of Hematology, The Affiliated Cancer Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450008, China

Corresponding author: Wei Xudong, Email: weixudong63@126.com

**【Abstract】 Objective** To investigate the efficacy and side effects of anti-CD19 CAR-T cell bridging to allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT) regimen for refractory B-lymphoblastic leukemia. **Methods** 10 patients with refractory B-lymphoblastic leukemia with minimal residual disease (MRD) negative after anti-CD19 CAR-T cell treatment, then bridging to allo-HSCT from November 2017 to March 2019 in the Affiliated Cancer Hospital of Zhengzhou University were retrospectively analyzed. **Results** ① Among 10 patients, 5 were males and 5 females, with a median age of 23.6 (10-31) years. 9 patients were diagnosed refractory acute lymphoblastic leukemia and the other one was chronic lymphoblastic leukemia. 10 patients reached MRD negative 30 days after anti-CD19 CAR-T cell. ② The donors were identical sibling (2 cases) and haploidentical family member (8 cases). The median time from MRD negative after CAR-T treatment to transplantation were 32.5 (20-60) days. ③ 10 patients obtained complete haploidentical engraftment. The median time of neutrophil implantation was 15 (15-21) days, and 19 (17-30) days of platelet implantation. ④ After conditioning, no hepatic veno-occlusive disease and hemorrhagic cystitis occurred. One patient had leakage syndrome and got improved

after intervention such as limited water entry, albumin supplementation and diuresis. 8(80%) patients had fever, 2 cases experienced acute graft-versus-host disease (GVHD) grade II, 1 case with aGVHD grade III. Among 9 survivals, localized chronic GVHD occurred in 8 patients. ⑤The median follow-up was 262(150-540) days and the estimated 1-years overall survival(OS) and disease free survival (DFS) were (90.0±1.0)% and (85.7±1.3)%, respectively. Conclusion Anti-CD19 CAR-T cell bridging to allo-HSCT regimen is a feasible choice with favorable outcome for refractory B-lymphoblastic leukemia.

**【Key words】** CAR-T cell; Refractory/relapsed; B cell leukemia; Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation

**Fund program:** Program of Technologies of Henan Province (182102310381); Project of Henan Medical and Technology Research (Co-construction of province and ministry) (201701028); Henan Natural Science Foundation (22180003)

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2020.03.010

目前,伴随诊疗模式、技术的改进,急、慢性B淋巴细胞白血病缓解率及长期生存率得到明显提高,但仍存在难治患者,且该部分患者肿瘤耐药性高、再次缓解率低、预后极差,即使行异基因造血干细胞移植(allo-HSCT),其缓解率及长期生存率仍低<sup>[1-2]</sup>。CAR-T细胞治疗作为一种新的过继免疫治疗手段,通过细胞扩增及高效诱导抗肿瘤效应,使得复发难治B淋巴细胞白血病患者再次获得深度缓解<sup>[3-5]</sup>。然而,由于CAR-T细胞体内持续存在及肿瘤抗原表达逃逸变异等问题,仍有患者在CAR-T细胞治疗达完全缓解(CR)后再次复发<sup>[6-7]</sup>。同时,移植前缓解深度直接影响移植效果,对于未达CR患者,挽救性移植5年总生存(OS)率仅为8%<sup>[8]</sup>。因此,对于难治B淋巴细胞白血病患者,采用CAR-T细胞治疗达CR后序贯allo-HSCT可能降低复发率并延长生存期。我们尝试对10例高危难治急、慢性B淋巴细胞白血病抗CD19 CAR-T细胞治疗达深度缓解患者序贯allo-HSCT治疗并取得初步疗效,现报告如下。

## 病例与方法

### 一、病例资料

本研究回顾性分析2017年11月至2019年3月在河南省肿瘤医院血液科接受抗CD19 CAR-T细胞获得深度缓解后序贯allo-HSCT治疗的10例难治急、慢性B淋巴细胞白血病患者。难治患者诊断标准:①初发或复发时存在预后不良的细胞遗传学、分子生物学及基因突变特征;②2个疗程诱导治疗未达CR;③首次CR后经巩固治疗,12个月内复发且常规化疗无效者。10例患者序贯allo-HSCT前均通过应用抗CD19 CAR-T细胞治疗获得深度缓解,且应用CAR-T细胞治疗前骨髓白血病细胞均表达CD19并无中枢神经系统及睾丸白血病。其中1例

为外院抗CD19 CAR-T细胞治疗获得CR,9例采用我院抗CD19 CAR-T细胞治疗获得CR[具体方案:细胞回输前8天,抽取外周血50 ml送我院GMP实验室进行基因修饰,使用转录病毒为慢病毒。细胞回输前5天予以FC方案,氟达拉滨(Flu)25~30 mg/m<sup>2</sup>第1~3天,环磷酰胺(CTX)0.6~0.8 g/m<sup>2</sup>第1~2天,回输CAR-T细胞数:(1.5~2.0)×10<sup>6</sup>/kg]。

### 二、抗CD19 CAR-T细胞序贯allo-HSCT治疗

#### 1. 预处理方案:ALL患者采用以下方案之一:

①全身照射+环磷酰胺(TBI/Cy)+依托泊苷(Vp16)方案:TBI 5 Gy, -6~-5 d;CTX 1.8 g·m<sup>-2</sup>·d<sup>-1</sup>, -3~-2 d;阿糖胞苷(Ara-C)2 g·m<sup>-2</sup>·d<sup>-1</sup>, -5~-4 d;Vp16 200 mg·m<sup>-2</sup>·d<sup>-1</sup>, -6~-4 d。②改良白消胺+环磷酰胺(Bu/Cy)+Vp16±TBI方案:司莫司汀250 mg·m<sup>-2</sup>·d<sup>-1</sup>, -7 d;白消安3.2 mg·m<sup>-2</sup>·d<sup>-1</sup>, -6~-4 d;CTX 1.8 g·m<sup>-2</sup>·d<sup>-1</sup>, -3~-2 d;Ara-C 1 g·m<sup>-2</sup>·d<sup>-1</sup>,间隔12 h, -7~-6 d;Vp16 200 mg·m<sup>-2</sup>·d<sup>-1</sup>, -7~-6 d。CLL患者采用Flu+改良Bu/Cy预处理方案:Flu 30 mg·m<sup>-2</sup>·d<sup>-1</sup>, -6~-2 d;白消安3.2 mg·m<sup>-2</sup>·d<sup>-1</sup>, -6~-4 d;CTX 500 mg·m<sup>-2</sup>·d<sup>-1</sup>, -6~-3 d。无关供者移植:抗胸腺细胞球蛋白(ATG) 1.5 mg·m<sup>-2</sup>·d<sup>-1</sup>, -4~-1 d;亲缘单倍型移植:ATG 2.0~2.5 mg·m<sup>-2</sup>·d<sup>-1</sup>, -4~-1 d。

2.GVHD的预防:同胞全相合移植采用环孢素A(CsA)+短程甲氨蝶呤(MTX)预防GVHD;无关供者及亲缘单倍型移植采用吗替麦考酚酯(MMF)+CsA+短程MTX预防GVHD。同胞全相合及无关供者、亲缘单倍型移植分别自-2、-6 d开始予以CsA 2 mg·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>持续24 h静脉滴注,维持血药浓度200~250 μg/L,并根据GVHD个体化调整。MTX 15 mg·m<sup>-2</sup>·d<sup>-1</sup>, +1 d;10 mg·m<sup>-2</sup>·d<sup>-1</sup>, +3、+6、+11 d。MMF -6 d开始口服15 mg·m<sup>-2</sup>·d<sup>-1</sup>,每12 h 1次,至+30 d开始减量,未发生GVHD时至+60 d停用。当发生Ⅱ度以上急性GVHD(aGVHD)时可予以甲泼

尼龙,疗效欠佳时可予以他克莫司、抗CD25单抗、ATG、间充质干细胞、芦可替尼等。

3. 巨细胞病毒(CMV)及EB病毒(EBV)感染的预防:移植前供、受者均接受CMV及EBV抗体检测。所有患者从预处理开始至-2 d予以更昔洛韦 $10\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ 预防性抗病毒治疗。+1 d开始予以口服阿昔洛韦预防性抗病毒治疗。移植后6个月内每周检测1~2次CMV、EBV DNA,当CMV-DNA $>1\times 10^3$ 拷贝/ml予以更昔洛韦 $10\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ 或膦甲酸钠 $90\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ 抢先治疗;当EBV-DNA $>1\times 10^3$ 拷贝/ml予以利妥昔单抗 $100\text{ mg}/\text{m}^2$ 抢先治疗。

4. 移植相关并发症的预防及治疗:应用前列腺素E1预防肝静脉闭塞;应用环磷酰胺时予以美司钠解救;予以水化、碱化、利尿预防及治疗出血性膀胱炎。

### 三、疗效及不良反应评价

1. CAR-T细胞治疗:回输后第30天及移植前评估骨髓细胞形态学、微小残留病(MRD)了解近期疗效,采用NCCN指南疗效评估标准。细胞因子释放综合征(CRS)诊断标准参考Lee等<sup>[9]</sup>提出的标准,分为4级。

2. allo-HSCT植入标准及MRD监测:中性粒细胞绝对计数(ANC) $>0.5\times 10^9/\text{L}$ 连续3 d为粒细胞植入;PLT $>20\times 10^9/\text{L}$ 连续7 d且脱离输注为血小板植入。+30 d行骨髓细胞形态学、MRD及短串联重复序列多态性(STR)检测疾病及供者植入状态。植活后据病情每3~4周完善骨髓细胞形态学、MRD及STR检测。MRD依据ELN2018共识<sup>[10]</sup>,采用流式细胞术(FCM)及实时定量PCR(RQ-PCR)检测。MRD阳性:FCM检测骨髓异常免疫表型微小残留细胞 $\geq 0.1\%$ 或RQ-PCR法检测特异性基因为阳性;MRD阴性:FCM检测骨髓异常免疫表型微小残留细胞 $<0.1\%$ 或RQ-PCR法检测特异性基因为阴性。

### 四、随访

采用门诊、住院复查、电话随访及检索病例的方式进行随访。随访截止日期为2019年5月30日。中位随访时间为262(150~540)d。OS时间为CAR-T细胞治疗当天至死亡或随访终点。无病生存(DFS)时间为CAR-T细胞治疗后获得CR至疾病复发、死亡或随访终点。复发时间为CAR-T细胞治疗后至疾病复发。

### 五、统计学处理

采用SPSS17.0软件进行统计分析,采用Kaplan-Meier法计算GVHD累计发生率、生存率及移植相关死亡率。

## 结 果

1. 患者基本资料:10例高危难治B淋巴细胞白血病患者应用抗CD19 CAR-T细胞获得深度缓解后序贯allo-HSCT治疗,其中男5例,女5例,中位年龄23.5(10~31)岁。复发难治急性B淋巴细胞白血病(B-ALL)9例,慢性淋巴细胞白血病(CLL)1例,其中1例为原发耐药,9例为巩固强化治疗过程中复发。9例B-ALL中5例为复杂核型,2例存在IKZF缺失突变,1例存在NOTCH1突变,1例存在EBF1、ETV6缺失突变。4例Ph<sup>+</sup>ALL复发患者均出现T315I突变;1例CLL复发患者出现TP53突变。9例复发难治ALL患者诱导治疗至抗CD19 CAR-T细胞治疗中位疗程数为8(3~15)个。1例复发难治CLL患者接受抗CD19 CAR-T细胞前曾接受BCL-2抑制剂(Venetoclax)3个月后耐药,更换伊布替尼单药治疗2个月达部分缓解(PR)。接受抗CD19 CAR-T细胞治疗前9例ALL患者骨髓原始细胞中位值为0.450(0.150~0.670)。10例患者CAR-T细胞治疗后30 d及allo-HSCT前评估细胞形态学均达CR及MRD阴性。抗CD19 CAR-T细胞回输后10例患者均发生以发热为主CRS,1级5例,2级4例,3级1例,未出现脏器损害,期间出现3~4度骨髓抑制,予以G-CSF及输注相应血制品支持治疗。10例高危难治患者allo-HSCT前临床资料见表1。

2. 抗CD19 CAR-T细胞序贯allo-HSCT治疗移植特征及造血重建情况:抗CD19 CAR-T细胞治疗达深度缓解至allo-HSCT中位时间32.5(20~60)d。其中亲缘全相合移植2例,亲缘单倍型移植8例。移植后10例患者均获得造血重建,中性粒细胞植入中位时间为15(15~21)d,血小板植入中位时间为19(17~30)d。回输供者单个核细胞(MNC)中位数为 $11.13(7.05\sim 18.23)\times 10^8/\text{kg}$ 。所有患者+30 d复查骨髓细胞形态学、MRD均提示达CR状态,STR完全嵌合。具体移植相关情况见表2。

3. 移植后疗效:10例患者的中位生存时间为262(150~540)d,10例患者移植后均达CR。1例Ph<sup>+</sup>ALL患者抗CD19 CAR-T细胞治疗序贯allo-HSCT后+240 d复查MRD转阳后予以干扰素(IFN)联合白细胞介素-2(IL-2)治疗再次获得CR。具体移植疗效及转归见表2。

4. GVHD及移植相关并发症发生情况:10例患者中,2例在移植后3个月内发生II度aGVHD,予以调整免疫抑制剂后均好转。1例患者+40 d出现III

表 1 10 例接受抗 CD19 CAR-T 细胞治疗获得深度缓解难治 B 淋巴细胞白血病患者临床情况

例号	性别	年龄 (岁)	疾病类型	染色体	基因突变	确诊至 CAR-T 疗程	治疗前肿瘤负荷	CRS 级别	疗效
1	男	29	B-ALL	46,XY,der(19)t(1;19)(q23;p13)[4]	E2APBX1	3	0.300	1 级	MRD 转阴
2	男	23	B-ALL	正常核型	无	4	0.650	3 级	MRD 转阴
3	女	11	Ph <sup>+</sup> ALL	46,XX,t(9;22)(q34;q11)[1]/46,XX[19]	BCR-ABL T315I IKZF 缺失	7	0.520	2 级	MRD 转阴
4	男	31	B-ALL	正常核型	IKZF、EBF1、 ETV6 缺失	6	0.150	1 级	MRD 转阴
5	女	24	Ph <sup>+</sup> ALL	46,XX,t(9;22)(q34;q11)[10]	BCR-ABL T315I	12	0.670	2 级	MRD 转阴
6	女	10	B-ALL	正常核型	无	15	0.580	2 级	MRD 转阴
7	男	31	Ph <sup>+</sup> ALL	46,XY,del(5)(q13;q22),t(9;22)(q34;q11)[3]/46,XY[3]	BCR-ABL T315I	7	0.450	1 级	MRD 转阴
8	男	30	Ph <sup>+</sup> ALL	46,XY,-9,t(9;22)(q34;q11),+der(22)t(9;22)[9]/46,XY[1]	BCR-ABL T315I	12	0.350	2 级	MRD 转阴
9	女	14	B-ALL	46,XX,+8,-20[10]/46,XX[6]	NOTCH1	6	0.360	1 级	MRD 转阴
10	女	23	CLL	del(17p)	TP53	Bcl-2 抑制剂 (Veneto-clax) 耐药, 予伊布替尼达 PR	0.022 双侧颈部、腋窝多发肿大淋巴结, 脾脏肋缘下 4.1 cm	1 级	MRD 转阴 双侧颈部、腋窝未见肿大淋巴结, del(17p) <sup>-</sup> , TP53 <sup>-</sup>

注: ALL: 急性淋巴细胞白血病; CLL: 慢性淋巴细胞白血病; MRD: 微小残留病; CRS: 细胞因子释放综合征; PR: 部分缓解

表 2 10 例抗 CD19 CAR-T 细胞治疗获得深度缓解后序贯 allo-HSCT 难治 B 淋巴细胞白血病患者移植情况及转归

例号	深度缓解至移植时间* (d)	移植供者	移植类型	预处理方案	输注 MNC (×10 <sup>8</sup> /kg)	GVHD 预防	疗效	转归
1	20	MSD	PBSCT	TBI/Cy+Vp16	9.05	CsA+MTX	CR STR:100%	发生皮肤轻度慢性 GVHD, 已无复发生存 540 d
2	30	MMRD	BMT+PBSCT	TBI+Bu/Cy+Vp16	10.52	CsA+MTX+MMF+ATG	CR STR:100%	发生皮肤及肝脏慢性 GVHD, 已复发生存 240 d
3	35	MMRD	BMT+PBSCT	Bu/Cy+Vp16	17.58	CsA+MTX+MMF+ATG	CR STR:100%	发生皮肤及肝脏慢性 GVHD, 已复发生存 150 d
4	20	MSD	PBSCT	TBI+Bu/Cy+Vp16	7.58	CsA+MTX	CR STR:98.2%	发生肠道轻度慢性 GVHD, 已复发生存 150 d
5	28	MMRD	BMT+PBSCT	Bu/Cy+Vp16	10.84	CsA+MTX+MMF+ATG	MRD <sup>-</sup> STR:98.5%	+240 d MRD 转阴, 予以帕纳替尼+IFN+IL-2 1 个月, BCR-ABL 拷贝数明显降低
6	34	MMRD	BMT+PBSCT	Bu/Cy+Vp16	18.23	CsA+MTX+MMF+ATG	CR STR:100%	无明显不适, 已复发生存达 300 d
7	25	MMRD	BMT+PBSCT	TBI/Cy+Vp16	7.05	CsA+MTX+MMF+ATG	CR STR:100%	发生皮肤轻度慢性 GVHD, 已无复发生存达 330 d
8	43	MMRD	BMT+PBSCT	TBI+Bu/Cy+Vp16	11.5	CsA+MTX+MMF+ATG	CR STR:99.2%	发生肝脏慢性 GVHD, 已复发生存达 280 d
9	30	MSD	PBSCT	Bu/Cy+Vp16	7.9	CsA+MTX	CR STR:100%	无明显不适, 已复发生存达 230 d
10	60	MMRD	BMT+PBSCT	Flu+Bu/Cy	11.13	CsA+MTX+MMF+ATG	CR STR:100%	+40 d 出现 III 度皮肤、肠道基线 GVHD, 治疗后好转, +90 d 死于急性左心功能衰竭

注: \*抗 CD19 CAR-T 细胞治疗达微小残留病 (MRD) 转阴到 allo-HSCT 的时间; MNC: 单个核细胞; MSD: 相合同胞供者; MMRD: 亲缘配型不相合供者; PBSCT: 外周血造血干细胞移植; BMT: 骨髓移植; TBI: 全身照射; Cy: 环磷酰胺; Vp16: 依托泊苷; Bu: 白消安; Flu: 氟达拉滨; ATG: 抗胸腺细胞球蛋白; CsA: 环孢素 A; MTX: 甲氨蝶呤; MMF: 吗替麦考酚酯; CR: 完全缓解; STR: 短串联重复序列多态性

度皮肤及肠道GVHD,予以甲泼尼松龙、抗CD25单抗、芦可替尼及粪菌移植治疗后好转,+90 d患者因急性左心功能衰竭治疗效果差死亡。移植3个月后8例患者发生慢性GVHD,均为局限型,多累及皮肤、肝脏及口腔。所有患者预处理期间均发生呕吐及轻度腹泻等胃肠道反应,对症处理后症状减轻。其中1例患者预处理期间出现渗漏综合征,予以限制入量、补充白蛋白及利尿等治疗后好转。粒系未植入时发生肺部感染1例,血流感染4例,调整抗细菌及抗真菌治疗后好转。移植后动态监测CMV及EBV DNA拷贝数,1例患者于+50 d发生EBV血症及CMV血症,予以小剂量利妥昔单抗、更昔洛韦联合CMV特异性静脉丙种球蛋白治疗后转阴。无患者发生肝静脉闭塞症。

5. 生存分析:截至随访结束,10例患者中9例存活,抗CD19 CAR-T细胞治疗达深度缓解后序贯allo-HSCT预期1年OS率为(90.0±1.0)%;预期1年DFS率为(85.7±1.3)%。1例患者死亡,移植相关死亡率(TRM)为10.0%,死亡原因为急性左心功能衰竭。

## 讨 论

对于ALL或CLL,复发难治及合并不良预后突变患者采用常规化疗及靶向治疗CR率低、复发率高及长期生存不获益。而对于TP53基因异常CLL,虽然通过BTK抑制剂伊布替尼、PI3K抑制剂Idealalisib联合利妥昔单抗、BCL-2抑制剂Venetoclax等,使得OS及无进展生存(PFS)有所改善,但仍不能克服不良预后。allo-HSCT作为复发难治急、慢性淋巴细胞白血病最佳选择,使得部分患者受益,但其长期疗效受限于移植前疾病状态及肿瘤负荷,对于无法达到CR的患者,5年的挽救性移植OS率仅为8%<sup>[8,11-13]</sup>。

近年,抗CD19 CAR-T细胞治疗在复发难治CD19<sup>+</sup>B细胞肿瘤的临床试验中取得令人欣喜的结果,与常规化疗相比,CR率(80%~90%)及长期生存率明显提高<sup>[14-15]</sup>;而对于复发难治CLL,虽其CR率(30%~60%)低于复发难治B-ALL,仍使TP53异常复发难治患者受益并获得allo-HSCT时机<sup>[16]</sup>。尽管抗CD19 CAR-T细胞治疗使得复发难治淋巴细胞白血病患者再次获得深度缓解,但仍存在由于体内T细胞功能缺陷及免疫微环境紊乱导致增殖及细胞毒性受损、CAR-T细胞活性无法长期维持、肿瘤抗原表达逃逸变异等因素影响长期疗效,从而导致

复发<sup>[17-19]</sup>。Lee等<sup>[20]</sup>采用抗CD19 CAR-T细胞治疗20例儿童及成人复发难治B细胞肿瘤,CR率达70%,2例患者分别在输注CAR-T细胞后3、5个月出现CD19<sup>+</sup>复发。Maude等<sup>[21]</sup>采用CAR-T细胞治疗30例复发难治B-ALL,90%达CR,1年DFS率为44%,20例再次复发,13例为CD19<sup>+</sup>复发。

目前对于复发难治淋巴细胞白血病患者CAR-T细胞治疗达CR后序贯移植是否获益仍存在争议。Park等<sup>[4]</sup>报道接受CAR-T细胞达MRD阴性患者,PFS及OS序贯移植与未移植组差异无统计学意义。然而Lee等<sup>[20]</sup>报道复发难治ALL CAR-T细胞治疗达CR后序贯allo-HSCT患者获得长期生存,且无明显不良反应,未序贯移植复发患者中出现CD19<sup>+</sup>复发。Pan等<sup>[22]</sup>采用抗CD19 CAR-T细胞治疗复发及MRD阳性患者,90%(36/40)复发患者获得CR/伴血细胞不完全恢复的CR,100%(9/9)MRD阳性患者转阴;27例序贯allo-HSCT患者中,23例中位随访206 d MRD持续阴性,18例未接受移植患者9例复发。左英熹等<sup>[5]</sup>报道儿童复发难治ALL CAR-T细胞长期疗效提示是否桥接allo-HSCT是影响患儿无事件生存的独立危险因素,且提示CAR-T细胞桥接移植可能使患者受益。因此,CAR-T细胞治疗达CR后序贯allo-HSCT或许能够克服短期复发,从而改善复发难治患者的长期疗效。

基于以上研究,我们尝试对抗CD19 CAR-T细胞治疗达深度缓解的10例难治患者序贯allo-HSCT治疗。所有患者CAR-T细胞治疗中均发生CRS,多以发热为主(1、2级),仅1例患者出现低血压(3级),予以低剂量升压药及补液后好转。allo-HSCT前所有患者经CAR-T细胞治疗后MRD均为阴性。CAR-T细胞治疗达深度缓解至allo-HSCT中位时间32.5 d,移植后100%获得造血重建,+30 d骨髓细胞形态学、MRD均提示达CR状态,10例均获得完全供者嵌合。移植后预期1年OS率为(90.0±1.0)% ,预期1年DFS率为(85.7±1.3)% ,TRM为10.0%。截至随访日,仅1例患者出现MRD转阳,予以IFN+IL-2治疗后MRD拷贝数明显降低。预处理相关不良反应主要为呕吐及轻度腹泻等胃肠道反应;移植后期1例发生EBV血症及CMV血症,予以更昔洛韦联合CMV特异性静脉丙种球蛋白治疗后转阴。20%患者移植后3个月内发生Ⅱ度aGVHD,予以调整免疫抑制剂后均好转;仅1例出现Ⅲ度皮肤及肠道GVHD,予以甲泼尼龙、抗CD25

单抗、芦可替尼及粪菌移植治疗后好转,但最终因急性左心功能衰竭死亡。

综上所述,本组病例资料显示,抗 CD19 CAR-T 细胞治疗达深度缓解后序贯 allo-HSCT 治疗高难治 B 淋巴细胞白血病患者具有良好的近期疗效,预处理可耐受,相关不良反应、移植相关风险及移植后相关并发症发生率可接受。但由于本研究为回顾性分析,且仅为 CAR-T 细胞治疗获得深度缓解后行 allo-HSCT 病例,样本量少、随访时间短,有效性、长期疗效及生存情况仍需扩大病例及长期随访。

### 参考文献

- [1] Forman SJ, Rowe JM. The myth of the second remission of acute leukemia in the adult[J]. *Blood*, 2013, 121(7):1077-1082. DOI: 10.1182/blood-2012-08-234492.
- [2] Bhojwani D, Pui CH. Relapsed childhood acute lymphoblastic leukaemia [J]. *Lancet Oncol*, 2013, 14(6):e205-217. DOI: 10.1016/S1470-2045(12)70580-6.
- [3] Figueroa JA, Reidy A, Mirandola L, et al. Chimeric antigen receptor engineering: a right step in the evolution of adoptive cellular immunotherapy[J]. *Int Rev Immunol*, 2015, 34(2):154-187. DOI: 10.3109/08830185.2015.1018419.
- [4] Park JH, Rivière I, Gonen M, et al. Long-term follow-up of CD19 CAR therapy in acute lymphoblastic leukemia [J]. *N Engl J Med*, 2018, 378(5):449-459. DOI: 10.1056/NEJMoa1709919.
- [5] 左英熹, 贾月萍, 吴珺, 等. 嵌合抗原受体 T 细胞治疗儿童复发、难治急性 B 淋巴细胞白血病 48 例的长期疗效分析[J]. *中华血液学杂志*, 2019, 40(4):270-275. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2019.04.002.
- [6] Maude SL, Teachey DT, Porter DL, et al. CD19-targeted chimeric antigen receptor T-cell therapy for acute lymphoblastic leukemia[J]. *Blood*, 2015, 125(26):4017-4023. DOI: 10.1182/blood-2014-12-580068.
- [7] Ruella M, Xu J, Barrett DM, et al. Induction of resistance to chimeric antigen receptor T cell therapy by transduction of a single leukemic B cell[J]. *Nat Med*, 2018, 24(10):1499-1503. DOI: 10.1038/s41591-018-0201-9.
- [8] Tavernier E, Boiron JM, Huguet F, et al. Outcome of treatment after first relapse in adults with acute lymphoblastic leukemia initially treated by the LALA-94 trial[J]. *Leukemia*, 2007, 21(9):1907-1914. DOI: 10.1038/sj.leu.2404824.
- [9] 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. DOI: 10.1182/blood-2014-05-552729.
- [10] Schuurhuis GJ, Heuser M, Freeman S, et al. Minimal/measurable residual disease in AML: a consensus document from the European LeukemiaNet MRD Working Party [J]. *Blood*, 2018, 131(12):1275-1291. DOI: 10.1182/blood-2017-09-801498.
- [11] Winqvist M, Askid A, Andersson PO, et al. Real-world results of ibrutinib in patients with relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia: data from 95 consecutive patients treated in a compassionate use program. A study from the Swedish Chronic Lymphocytic Leukemia Group [J]. *Haematologica*, 2016, 101(12):1573-1580. DOI: 10.3324/haematol.2016.144576.
- [12] Flinn IW, Hillmen P, Montillo M, et al. The phase 3 DUO trial: duvelisib vs ofatumumab in relapsed and refractory CLL/SLL [J]. *Blood*, 2018, 132(23):2446-2455. DOI: 10.1182/blood-2018-05-850461.
- [13] 王莉, 缪扣荣, 范磊, 等. 减低强度预处理的异基因造血干细胞移植治疗伴 p53 基因异常的慢性淋巴细胞白血病 [J]. *中华血液学杂志*, 2016, 37(4):308-312. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2016.04.012.
- [14] Liu J, Zhang X, Zhong JF, et al. CAR-T cells and allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for relapsed/refractory B-cell acute lymphoblastic leukemia [J]. *Immunotherapy*, 2017, 9(13):1115-1125. DOI: 10.2217/imt-2017-0072.
- [15] Wei G, Hu Y, Pu C, et al. CD19 targeted CAR-T therapy versus chemotherapy in re-induction treatment of refractory/relapsed acute lymphoblastic leukemia: results of a case-controlled study [J]. *Ann Hematol*, 2018, 97(5):781-789. DOI: 10.1007/s00277-018-3246-4.
- [16] Porter DL, Levine BL, Kalos M, et al. Chimeric antigen receptor-modified T cells in chronic lymphoid leukemia [J]. *N Engl J Med*, 2011, 365(8):725-733. DOI: 10.1056/NEJMoa1103849.
- [17] Mueller KT, Maude SL, Porter DL, et al. Cellular kinetics of CTL019 in relapsed/refractory B-cell acute lymphoblastic leukemia and chronic lymphocytic leukemia [J]. *Blood*, 2017, 130(21):2317-2325. DOI: 10.1182/blood-2017-06-786129.
- [18] Ruella M, Xu J, Barrett DM, et al. Induction of resistance to chimeric antigen receptor T cell therapy by transduction of a single leukemic B cell [J]. *Nat Med*, 2018, 24(10):1499-1503. DOI: 10.1038/s41591-018-0201-9.
- [19] Davila ML, Riviere I, Wang X, et al. Efficacy and toxicity management of 19-28z CAR T cell therapy in B cell acute lymphoblastic leukemia [J]. *Sci Transl Med*, 2014, 6(224):224ra25. DOI: 10.1126/scitranslmed.3008226.
- [20] 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. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)61403-3.
- [21] 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. DOI: 10.1056/NEJMoa1407222.
- [22] Pan J, Yang JF, Deng BP, et al. High efficacy and safety of low-dose CD19-directed CAR-T cell therapy in 51 refractory or relapsed B acute lymphoblastic leukemia patients [J]. *Leukemia*, 2017, 31(12):2587-2593. DOI: 10.1038/leu.2017.145.

(收稿日期:2019-06-04)

(本文编辑:王叶青)