

BCMA CAR-T细胞治疗髓外浸润多发性骨髓瘤二例

孙亚娟 刘星辰 韩露 吴胜胜 刘燕燕 高全立 宋永平 周可树

郑州大学附属肿瘤医院、河南省肿瘤医院血液科 450008

通信作者:周可树, Email: drzhouks77@163.com

基金项目:河南省重大科技专项(182300410347)

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2021.03.013

Treatment of two cases of extramedullary infiltration multiple myeloma with BCMA CAR-T cells

Sun Yajuan, Liu Xingchen, Han Lu, Wu Shengsheng, Liu Yanyan, Gao Quanli, Song Yongping, Zhou Keshu

Department of Hematopathy, the Affiliated Cancer Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450008, China

Corresponding author: Zhou Keshu, Email: drzhouks77@163.com

多发性骨髓瘤(MM)是一种克隆浆细胞异常增殖的血液系统恶性肿瘤^[1]。尽管蛋白酶体抑制剂、免疫调节药物及抗CD38单克隆抗体等治疗极大提高了复发难治MM的疗效^[2],但髓外浸润的复发难治MM仍然是临床治疗的难点^[3-7]。目前对于BCMA CAR-T细胞治疗伴髓外浸润的复发难治MM鲜少报道,我们中心采用BCMA CAR-T细胞治疗2例伴髓外浸润的复发难治MM患者,疗效显著。现报道如下并复习相关文献。

病例资料

例1,女,66岁。2014年外院诊断MM,IgG-λ型,DS分期II A期,ISS分期I期,R-ISS分期I期。6个周期VADT(长春地辛、表柔比星、地塞米松、沙利度胺)方案化疗后达到部分缓解(PR)。2017年3月患者因无明显诱因左侧胸痛再次入院,胸部正位片显示左侧第4前肋骨新发骨质破坏,考虑疾病复发。后给予VCD(硼替佐米、环磷酰胺、地塞米松)方案化疗6个疗程后达非常好的部分缓解(VGPR)。2018年8月因“确诊MM 4年余,发现胸壁肿块1个月”入住我院,查体:左侧胸壁可触及一个约8 cm×11 cm的皮下肿块,肿块表面呈暗红色,质硬,无明显压痛。血常规:WBC 6.10×10⁹/L, HGB 97 g/L, PLT 255×10⁹/L。生化:白蛋白36.3 g/L,球蛋白34.8 g/L,β₂微球蛋白2.46 mg/L,轻链κ 2.29 g/L,轻链λ 4.77 g/L, IgA 1.04 g/L, IgG 20.20 g/L, IgM 0.24 g/L。血清蛋白电泳:M蛋白9.9%。免疫固定电泳:IgG-λ型M蛋白阳性,尿M蛋白阴性。骨髓象:增生活跃,成熟浆细胞占2.0。骨髓流式:浆细胞占0.49%,表达CD38、CD138、cKappa、cLambda、CD19, κ/λ = 1.36,弱表达CD45、CD81、CD200,不表达CD20、CD56、CD117,正常浆细胞表型。染色体核型:46, XX。FISH检测示:P53、RB1、1q21、D13S319、IGH均阴性。彩色超声检查示:颈部双侧、双侧腋窝、双侧腹股沟区未见明显异常肿大淋巴结,盆腔未见明显异常。头部平扫正

常。全身增强CT:①颈胸椎、双侧肋骨、肱骨、部分尺骨、桡骨、肩胛骨、胸骨、盆骨骨质密度不均匀减低并软组织肿物影,第4肋骨处欠均匀明显强化;②左肺少许条索,双肺多发小结节;③双侧腋窝及纵隔内多发小淋巴结。CT检查提示左侧胸壁肿块。行彩色超声引导下胸壁包块穿刺,免疫组化示:CK(-)、Vim(+)、CD38(+)、CD138(+)、κ(-)、λ(+)、CD20(-)、CD79a(+)、TTF-1(-)、SyN(-)、LCA(-)、Ki-67(40%+),符合浆细胞瘤。穿刺物流式细胞术检查:发现一群浆细胞占有核细胞的13.2%,表达CD38、CD138, BCMA表达98.73%,考虑疾病复发伴肋骨旁浸润。入组BCMA CAR-T细胞临床试验(本研究经过我院伦理委员会批准,研究采用剂量爬坡方式,按入组顺序对患者进行细胞回输)。BCMA CAR-T细胞制备期间(细胞培养需8~10天)给予FC(氟达拉滨30 mg·m⁻²·d⁻¹, -5~-3 d;环磷酰胺300 mg·m⁻²·d⁻¹, -4~-3 d)方案预处理,预处理后给予输注5×10⁶/kg BCMA CAR-T细胞,约4 h后出现发热,最高温度为38.2℃。回输后13 h指脉氧降至85%~90%。细胞因子释放综合征(CRS)2级,积极给予对乙酰氨基酚退热及低流量氧气吸入后CRS症状得到控制。回输期间发生I级血液学不良反应。CAR-T细胞在输注第13天左右达到峰值2.5×10⁴,后持续在9.6×10²~4.3×10³。IL-10和IFN-γ、IL-6分别在回输后第2天、第7天及第6天达到峰值(IL-10峰值达112.11 ng/L、IFN-γ峰值达273.31 ng/L、IL-6峰值达288.83 ng/L)。回输后第2天查体左侧胸壁肿块较前明显缩小,回输后1个月,复查CT提示胸壁肿块明显缩小。回输后3个月,复查CT提示胸壁肿块完全消失,结合血生化、骨髓象、血清蛋白电泳、免疫固定电泳等结果,根据国际骨髓瘤工作组(IWWG)2016年疗效标准评价达完全缓解(CR)。随访至2020年9月17日,患者体内仍能检出CAR-T细胞,且患者持续CR达25个月。

例2,女,71岁。2016年4月因“腰部疼痛”就诊于当地医院,PET-CT示:全身骨多发放射性分布增高,考虑转移性

病变可能性大。2016年5月来我院治疗,血常规:WBC $3.77 \times 10^9/L$, HGB 80 g/L, PLT $241 \times 10^9/L$ 。血生化:白蛋白 28.7 g/L, 球蛋白 72.4 g/L, β_2 微球蛋白 16.87 mg/L, 肌酐 169.9 $\mu\text{mol/L}$, LDH 109 U/L, 轻链 κ 15.60 g/L, 轻链 λ 0.46 g/L, κ/λ 33.91, IgA 27.8 g/L, IgG 4.22 g/L, IgM 0.18 g/L。血清蛋白电泳示:M蛋白 30.8%。免疫固定电泳:IgA- κ 型M蛋白阳性,尿M蛋白阳性。骨髓象:原始及幼稚浆细胞比例占5.136。流式细胞术:异常浆细胞约占核细胞的22.7%, CD38、CD200、CD56、cKappa表达, CD138部分表达, CD45、CD20、CD19、CD13、cLambda不表达。FISH检测: IgH、RB-1、TP53均阴性。染色体核型未见明显异常。诊断:MM, IgA- κ 型, Durie-Salmon分期ⅢA期, ISS分期Ⅲ期, R-ISS分期Ⅱ期。行6个周期VAD(长春新碱、阿霉素、地塞米松)联合来那度胺方案化疗,达CR。2016年12月复查血清免疫固定电泳:M蛋白阳性,考虑CR后复发。后给予4个周期VCD(硼替佐米+环磷酰胺+地塞米松)方案化疗,达PR。2018年6月以“确诊MM 2年余,出现乏力、骨痛1个月余”为主诉入住我院。血常规:WBC $5.58 \times 10^9/L$, HGB 64 g/L, PLT $80 \times 10^9/L$ 。血生化:白蛋白 23.90 g/L, 球蛋白 74.0 g/L, β_2 微球蛋白 10.50 mg/L, LDH 99 U/L, 轻链 κ 17.11g/L, 轻链 λ 1.13 g/L, κ/λ 15.14, IgA 68.43 g/L, IgG 4.48 g/L, IgM 0.18 g/L。免疫固定电泳:IgA- κ 型M蛋白阳性,尿M蛋白阳性。血清蛋白电泳示:M蛋白 49.60%。头部MRI示:颅骨多发异常信号,符合骨髓瘤表现,余未见明显异常。彩超示:双侧腹股沟可见淋巴结,余未见异常肿大淋巴结;肝脏、脾脏增大,胆、胰未见明显异常;左心室收缩功能正常,舒张功能减退;二尖瓣、三尖瓣少量返流。胸部CT:双肺多发斑片或条索影,考虑感染;右肺散在小结节影;双侧胸腔积液。骨髓穿刺干抽。骨髓活检:骨髓组织增生极度活跃,异常浆细胞明显增多,散在或灶性分布,胞体大,胞质丰富,胞核椭圆形或不规则。外周血细胞分类:浆细胞占67%,考虑转化为浆细胞白血病。患者于2018年7月入组BCMA CAR-T临床试验。经FC方案(氟达拉滨 $30 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{d}^{-1}$, $-5 \sim -3 \text{ d}$;环磷酰胺 $300 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{d}^{-1}$, $-4 \sim -3 \text{ d}$)预处理后,输注 $1 \times 10^7/\text{kg}$ BCMA CAR-T细胞(细胞制备同例1)。患者在回输后第1天出现持续发热,体温最高为 $38.5 \text{ }^\circ\text{C}$,并伴有谵妄、抽搐、昏迷及意识障碍等CAR-T细胞相关脑病综合征(CRES),头部MRI未见脑水肿及其他异常。期间出现凝血指标异常(凝血酶原时间 29.90 s、D-二聚体 13.64 mg/L 、APTT 48.70 s、国际标准化比值 2.54),血压下降,波动在 $80 \sim 90 \text{ mmHg}/40 \sim 60 \text{ mmHg}$ 之间,指脉氧下降,波动在 $85\% \sim 90\%$ 之间,且发生Ⅳ级血液学不良反应。综合评估CRS 3级, CAR-T细胞治疗相关毒性(CAR-T-cell-therapy-associated TOXicity, CARTOX)评分1分、CRES 3级。给予甘露醇脱水、地塞米松(10 mg 每6h 1次)静脉滴注、经静脉补液扩容、无创呼吸机辅助呼吸、抗感染及输注血浆和血小板等对症治疗后症状缓解。CAR-T细胞在输注第6天达到峰值 3.5×10^8 。IL-6和IFN- γ 、IL-10分别在回输后第3天、第5天及第11天达到峰值(IL-6峰值达 5259.02 ng/L、

IFN- γ 峰值达 6917.60 ng/L、IL-10峰值达 562.40 ng/L)。回输BCMA CAR-T细胞后2个月骨髓涂片及外周血均未见异常浆细胞。血清蛋白电泳:未见M蛋白。免疫固定电泳:血清及尿均未见异常单克隆免疫球蛋白。综合评估疗效为CR。在输注30 d后,患者体内仍能检出CAR-T细胞。无进展生存(PFS)期为14个月,后患者出现临床复发,拒绝行进一步治疗。

讨 论

MM髓外疾病包括骨旁软组织肿块(EMR-B)、定位于骨外器官(即骨外软组织及内脏肿块/继发性浆细胞白血病)(EMR-S)^[8]。继发性浆细胞白血病少见,中位生存期仅1~2个月^[9]。本研究中例2继发浆细胞白血病,前期经过了硼替佐米等多种一线化疗药物治疗,对大多数化疗方案及化疗药物耐药,经CAR-T细胞治疗后取得较好疗效。

CAR-T细胞治疗携带有能特异性识别MM相关抗原的受体,杀伤作用不受MHC分子的限制^[10]。近年来,以BCMA为靶点的CAR-T技术在MM的治疗领域取得了卓越的进展。Brudno等^[11]对接受最高剂量为 $9 \times 10^6/\text{kg}$ 的BCMA CAR-T细胞的16例复发MM患者进行研究,结果显示客观缓解率为81%,其中63%为VGPR或CR,中位PFS期为31周。其中有1例患者伴腹腔髓外浸润,治疗前CT结果显示腹部巨大肿块,经BCMA CAR-T细胞输注治疗后55周复查CT示肿块消失。Zhao等^[12]报道了57例接受LCAR-B38M细胞的复发MM患者,中位PFS期15个月,有2例伴髓外浸润,1例伴广泛皮下浸润,经治疗后12周皮下转移瘤消失。另1例伴胸椎旁髓外病变及严重胸腔积液,治疗8周后胸椎旁髓外病变及胸腔积液消失。Xu等^[13]报道了17例接受CAR-T细胞的复发难治MM患者,总有效率为88%,中位PFS期为12个月。有5例伴髓外浸润,其中1例伴多处髓外浸润性病变,包括皮肤、下颌和肝脏, CAR-T细胞治疗后19 d,皮肤肿块消失。第30天下颌骨肿瘤得到缓解,肝占位性病变在CAR-T细胞治疗后6个月消失。本研究2例髓外浸润患者均获得CR,例1持续CR达25个月,例2 PFS期14个月,提示BCMA CAR-T细胞治疗对于伴髓外浸润的MM患者有明显疗效。

CAR-T细胞治疗中的不良反应主要是CRS和神经毒性作用^[14]。其中CRS为最常见的不良反应,主要特征是免疫激活引起的多种炎性细胞因子浓度的增高,其中以IL-6、IL-10和IFN- γ 水平增高最为显著^[15]。有研究报道CRS的严重程度与患者肿瘤负荷有关^[16],本研究中外周血肿瘤负荷高的例2相比外周血肿瘤负荷低的例1发生了更为严重的CRS反应,符合既往文献报道。CRES的症状可表现为头痛、幻觉、抽搐及昏迷等,症状可逆。CRES与CRS既可以同时发生,也可以独立存在。CRES的发病机制尚不明确,可能与T细胞活化引起全身炎症,而脑脊液炎症破坏血脑屏障导致CAR-T细胞渗入到脑脊液和中枢神经系统有关^[17]。本组例2既往无中枢神经系统累及,在CAR-T细胞回输早期即发生4级CRES,起病急骤,病情凶险,与CRS症状同时发生,给予

大剂量地塞米松及甘露醇降颅压等对症治疗后症状得到控制。虽然糖皮质激素能全面抑制免疫反应,可以用于治疗CRS及CRES,但激素的使用可能会影响CAR-T细胞的疗效及抑制CAR-T细胞的扩增^[18]。但是有专家认为对发生4级CRES或脑水肿的患者应给予大剂量皮质类固醇治疗直至症状缓解至CRES 1级后快速减量^[19]。因此例2发生4级CRES症状时选择使用大剂量地塞米松(10 mg 静脉注射4 h 1次),症状得以缓解。有研究报道使用抗CD10-CAR-T联合抗BCMA-CAR-T、抗BCMA和CD18双靶CAR-T治疗复发难治MM取得满意的疗效,但其有效性及安全性需进一步探讨^[20]。

综上所述,BCMA CAR-T细胞治疗对于前期多次治疗反复复发且伴髓外浸润的MM有显著疗效,其治疗过程中不良反应可控,安全性良好。但因研究的病例数有限,仍需继续收集病例进行相关疗效的进一步观察。

参考文献

- [1] 中国医师协会血液科医师分会,中华医学会血液学分会,中国医师协会多发性骨髓瘤专业委员会.中国多发性骨髓瘤诊治指南(2020年修订)[J].中华内科杂志,2020,59(5):341-346. DOI: 10.3760/cma.j.cn112138-20200304-00179.
- [2] 陈文明.复发难治性多发性骨髓瘤治疗解读及嵌合抗原受体T细胞对治疗模式的挑战[J].中华内科杂志,2020,59(5):338-340. DOI: 10.3760/cma.j.cn112138-20200224-00120.
- [3] 李新,孙万军,陈世伦,等.伴髓外浸润的多发性骨髓瘤临床分析[J].中华医学杂志,2012,92(12):838-841. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2012.12.014.
- [4] Bladé J, Fernández de Larrea C, Rosiñol L, et al. Soft-tissue plasmacytomas in multiple myeloma: incidence, mechanisms of extramedullary spread, and treatment approach [J]. J Clin Oncol, 2011, 29 (28):3805- 3812. DOI: 10.1200/JCO.2011.34.9290.
- [5] Papanikolaou X, Repousis P, Tzenou T, et al. Incidence, clinical features, laboratory findings and outcome of patients with multiple myeloma presenting with extramedullary relapse [J]. Leuk Lymphoma, 2013, 54 (7):1459- 1464. DOI: 10.3109/10428194.2012.746683.
- [6] Varga C, Xie W, Laubach J, et al. Development of extramedullary myeloma in the era of novel agents: no evidence of increased risk with lenalidomide-bortezomib combinations[J]. Br J Haematol, 2015, 169(6):843-850. DOI: 10.1111/bjh.13382.
- [7] Katodritou E, Terpos E, Kastiris E, et al. Lack of survival improvement with novel anti-myeloma agents for patients with multiple myeloma and central nervous system involvement: the Greek Myeloma Study Group experience [J]. Ann Hematol, 2015, 94(12):2033-2042. DOI: 10.1007/s00277-015-2484-y.
- [8] Fernández de Larrea C, Kyle RA, Durie BG, et al. Plasma cell leukemia: consensus statement on diagnostic requirements, response criteria and treatment recommendations by the International Myeloma Working Group[J]. Leukemia, 2013, 27 (4):780-791. DOI: 10.1038/leu.2012.336.
- [9] Tiedemann RE, Gonzalez-Paz N, Kyle RA, et al. Genetic aberrations and survival in plasma cell leukemia[J]. Leukemia, 2008, 22(5):1044-1052. DOI: 10.1038/leu.2008.4.
- [10] Pianko MJ, Moskowitz AJ, Lesokhin AM. Immunotherapy of Lymphoma and Myeloma: Facts and Hopes [J]. Clin Cancer Res, 2018, 24(5):1002-1010. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-17-0539.
- [11] Brudno JN, Maric I, Hartman SD, et al. T Cells Genetically Modified to Express an Anti- B- Cell Maturation Antigen Chimeric Antigen Receptor Cause Remissions of Poor-Prognosis Relapsed Multiple Myeloma [J]. J Clin Oncol, 2018, 36(22):2267-2280. DOI: 10.1200/JCO.2018.77.8084.
- [12] Zhao WH, Liu J, Wang BY, et al. A phase 1, open-label study of LCAR-B38M, a chimeric antigen receptor T cell therapy directed against B cell maturation antigen, in patients with relapsed or refractory multiple myeloma [J]. J Hematol Oncol, 2018, 11(1): 141. DOI: 10.1186/s13045-018-0681-6.
- [13] Xu J, Chen LJ, Yang SS, et al. Exploratory trial of a biepitopic CAR T-targeting B cell maturation antigen in relapsed/refractory multiple myeloma [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2019, 116 (19):9543-9551. DOI: 10.1073/pnas.1819745116.
- [14] 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.
- [15] 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. Erratum in: Blood. 2015, 126(8):1048. Dosage error in article text. Erratum in: Blood. 2016, 128(11):1533.
- [16] Tasian SK, Gardner RA. CD19- redirected chimeric antigen receptor- modified T cells: a promising immunotherapy for children and adults with B- cell acute lymphoblastic leukemia (ALL) [J]. Ther Adv Hematol, 2015, 6 (5):228- 241. DOI: 10.1177/2040620715588916.
- [17] Gust J, Hay KA, Hanafi LA, et al. Endothelial Activation and Blood-Brain Barrier Disruption in Neurotoxicity after Adoptive Immunotherapy with CD19 CAR- T Cells [J]. Cancer Discov, 2017, 7(12):1404-1419. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-17-0698.
- [18] 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.
- [19] 梁爱斌,李萍.我如何诊疗CAR-T细胞治疗相关细胞因子释放综合征[J].中华血液学杂志,2018,39(6):441-447. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2018.06.001.
- [20] Roex G, Feys T, Beguin Y, et al. Chimeric Antigen Receptor-T-Cell Therapy for B-Cell Hematological Malignancies: An Update of the Pivotal Clinical Trial Data [J]. Pharmaceutics, 2020, 12(2). DOI: 10.3390/pharmaceutics12020194.

(收稿日期:2020-09-09)

(本文编辑:刘爽)