

嵌合抗原受体T细胞治疗老年恶性血液病的安全性及疗效初步探讨

刘丹 柯鹏 霍丽 胡晓慧 傅琤琤 李彩霞
 黄海雯 薛胜利 仇惠英 吴德沛 马骁

Safety and efficacy of chimeric antigen receptor T cell in the treatment of elderly patients with hematological malignancies Liu Dan, Ke Peng, Huo Li, Hu Xiaohui, Fu Chengcheng, Li Caixia, Huang Haiwen, Xue Shengli, Qiu Huiying, Wu Depei, Ma Xiao

Corresponding author: Ma Xiao, The First Affiliated Hospital of Soochow University, Jiangsu Institute of Hematology, Key Laboratory of Thrombosis and Hemostasis of Ministry of Health, Collaborative Innovation Center of Hematology, Suzhou 215006, China. Email: pony73sz@hotmail.com

嵌合抗原受体T细胞(chimeric antigen receptor T-cell, CAR-T细胞)具有针对特定肿瘤抗原的高度亲和性,从而高效杀伤表达相关抗原的肿瘤细胞。随着CAR-T制备技术的完善和对其治疗相关并发症处理能力的提升,CAR-T细胞治疗目前已成功运用于多种肿瘤疾病的临床治疗中,特别是恶性血液系统疾病。目前,国内外关于CAR-T细胞治疗恶性血液病的报道多为60岁以下患者^[1-3]。为评估CAR-T细胞在治疗老年恶性血液病中的安全性及有效性,我们分析了2016年3月至2017年10月在我院接受CAR-T细胞治疗的23例老年恶性血液病患者的诊疗情况,现报告如下。

病例与方法

1. 病例资料:2016年3月至2017年10月在我院接受CAR-T细胞治疗患者23例,男14例,女9例,中位年龄64(60~74)岁。诊断标准依据文献[4-5],其中多发性骨髓瘤(MM)10例,急性淋巴细胞白血病(ALL)9例,非霍奇金淋巴瘤(NHL)4例。患者一般状况评分参照美国东部肿瘤协作组(ECOG)评分标准,合并症情况采用造血干细胞移植共患病指数(HCT-CI)标准^[6]评估。本研究经苏州大学附属第一医院医学伦理委员会审批,批件号为(2016)伦审批第035-1号。

2. CAR-T细胞制备:所有患者CAR-T细胞均来源于通过慢病毒转导分离纯化后再由T细胞培养扩增的基因工程改造后的自体外周血淋巴细胞。均为第二代CAR结构,结构为识别肿瘤相关抗原的单链抗体(scFv)和T细胞活化序

列的融合蛋白表达达到T细胞,细胞内包含刺激区CD3 ζ 、胞外scFv及共刺激因子CD28/CD137(4-1BB)。其scFv来源于鼠单抗,故含有鼠源序列,信号结构域都是原始的人类序列。

3. 治疗方案:所有患者CAR-T细胞回输前5~10 d均常规予以FC方案(氟达拉滨 30 mg·m⁻²·d⁻¹×3 d;环磷酰胺 300 mg·m⁻²·d⁻¹×3 d)清除淋巴细胞。FC方案后1~2 d,多发性骨髓瘤患者采用CD19特异CAR-T细胞单独输注,或CD19联合BCMA/CD138特异CAR-T细胞共同输注,回输总量为(1~5)×10⁶/kg CART细胞;急性白血病及淋巴瘤患者采用CD19和(或)CD20特异CAR-T细胞,回输量为(1~5)×10⁶/kg CAR-T细胞。22例患者均采用10%、30%、60%或40%、60%分次递增方案输注,1例患者采用瘤内局部分次剂量递增注射。每次CAR-T细胞治疗前患者和(或)家属均需签署知情同意书。

4. 观察指标及疗效评估:①主要观察指标:CAR-T治疗期间所有不良反应,主要为细胞因子释放综合征(CRS)。②次要观察指标:完全缓解(CR)率和总体生存(OS)率。疗效评估参照文献[4-5],包括骨髓严格意义的完全缓解(sCR)、完全缓解(CR)、非常好的部分缓解(VGPR)、部分缓解(PR)、微小缓解(MR)和疾病稳定(SD)。sCR和CR统一定义为CR, VGPR和PR统一定义为PR, MR和SD统一定义为未缓解(NR)。

5. CRS的评估和管理:CRS分级参照Consensus 2014标准^[7]。1级无生命危险,一般以发热为主,主要为对症处理;2级及以上级别均需不同的干预及支持治疗,早期给予托珠单抗和积极生命基础支持治疗。出现癫痫持续状态给予持续静脉应用地西泮,直至缓解后每次予以静脉应用甲泼尼龙1~2 mg·kg⁻¹·d⁻¹(分2次给药)或地塞米松2.5~5.0 mg直至CRS降至1级水平^[8]。

6. 随访及相关定义:所有患者在回输CAR-T细胞后开始随访,随访方式为电话和(或)病案查询,随访截至2018年1月,中位随访时间10(3.2~29)个月。复发:MM复发标准参照2017版中国多发性骨髓瘤诊治指南^[9], ALL复发标准参照2016年版中国成人急性淋巴细胞白血病诊断与治疗指南^[10]。OS时间指CAR-T细胞首次回输至患者死亡或末次随访时间。

结 果

一、患者基本特征

23例老年恶性血液病患者中,MM患者10例;HCT-CI

DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2018.11.017

作者单位:215006 苏州大学附属第一医院、江苏省血液研究所;卫生部血栓与止血重点实验室,血液学协同创新中心

通信作者:马骁,Email:pony73sz@hotmail.com

评分0~1分8例,2分2例,其中复发/难治患者8例;CAR-T细胞回输前中位化疗程数为8(3~31)个,CAR-T细胞回输前2例处于CR、4例PR和4例NR,诊断至CAR-T细胞回输中位时间13(3~72)个月。ALL患者9例:HCT-CI评分0~1分6例,2分3例,其中复发/难治患者3例;CAR-T细胞回输前中位化疗程数为5(1~9)个,CAR-T细胞回输前8例处于CR、1例PR,诊断至CAR-T细胞回输中位时间11(2~56)个月。NHL患者4例:HCT-CI评分0~1分2例,3分1例,4分1例,4例患者均为复发/难治型;CAR-T细胞回输前中位化疗程数为7(5~25)个,CAR-T细胞回输前4例均处于CR,诊断至CAR-T细胞回输中位时间18(10~96)个月。

二、安全性

1.输注相关CRS:至随访截止时间,共计17例患者发生不同程度CRS。1级CRS 9例,其中MM 3例、ALL 5例、NHL 1例,中位发生时间为CAR-T细胞回输后3(1~5)d,中位持续时间5(2~11)d;患者表现为不同程度疲劳、精神萎靡及发热,患者病程呈自限性,治疗上主要予以对症支持。2级CRS 5例,其中MM 4例、NHL 1例,中位发生时间为CAR-T细胞回输后2(1~5)d,中位持续时间5(2~11)d;患者主要表现为不同程度发热、低血压和凝血功能障碍,治疗上予以托珠单抗及对症支持治疗(表1)。3级CRS 3例(ALL 2例、MM 1例),中位发生时间为CAR-T细胞回输后1(1~3)d,中位持续时间9(5~17)d;患者除2级CRS的表现外,还有头痛、肌肉关节疼痛和低氧血症等表现;治疗上主要予以托珠单抗、糖皮质激素及对症支持治疗(表1)。

2.其他输注相关不良反应:16例患者出现发热,中位发生时间为输注后第3(0~8)天,所有发热患者均存在CRS,分析考虑发热主要归因于CRS。11例患者出现粒细胞降低,其中有10例出现粒细胞缺乏,经粒细胞集落刺激因子治疗后,有5例血常规在4周内恢复正常。MM患者未行全面免疫功能监测,可评估B细胞功能的13例患者有9例发生B细胞发育不良,其中ALL 8例,NHL 1例,至随访结束,9例患者B细胞功能均未恢复。所有患者治疗期间均未出现输注过敏、脓毒血症及肿瘤溶解综合征等反应。

三、CAR-T细胞治疗期间炎症因子监测

所有患者在CAR-T细胞治疗期间均行IL-2、IL-4、IL-6、IL-10、IFN- γ 、IL-17a、降钙素原(PCT)、TNF- α 及C反应蛋白(CRP)等炎症细胞因子监测。23例患者所有炎症因子均有不同程度的短暂升高,且与CRS级别呈正相关,其中以IL-6和CRP升高最为显著;经抗炎治疗CRS控制后炎症因子水平逐渐降低(图1)。

四、疗效

CAR-T细胞治疗前共计9例患者处于非CR状态,其中5例PR,4例NR。CAR-T细胞治疗后第28天评估疗效,5例

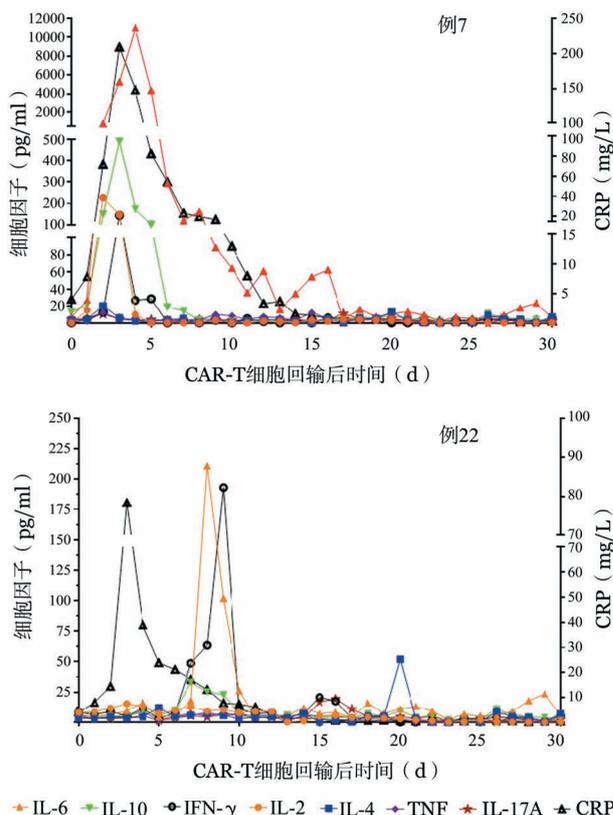


图1 2例CAR-T细胞治疗后发生细胞因子释放综合征(CRS)时炎症细胞因子动态变化(例7发生3级CRS;例22发生1级CRS)

表1 8例发生CAR-T细胞治疗相关性2级及以上CRS患者的治疗及转归

例号	性别	年龄(岁)	诊断	CAR-T细胞治疗前状态	输注CAR-T细胞($\times 10^6/kg$)	CRS			
						等级	临床表现	治疗	转归
1	女	70	MM	PR	5	2	发热	对症	好转
2	男	65	MM	NR	50	2	发热	对症	好转
3	男	63	MM	PR	80	2	发热、凝血异常	对症	好转
4	男	65	MM	CR	80	2	发热、低血压及肌阵挛	对症	好转
5	女	73	ALL	PR	2	3	发热、低血压	激素	好转
6	女	61	ALL	CR	5	3	发热、寒战伴肌肉疼痛	激素+IL-6单抗	好转
7	男	61	MM	PR	52	3	发热、呼吸困难、低血压	对症+IL-6单抗	好转
8	男	62	NHL	CR	50	2	发热、低血压	IL-6单抗	好转

注:CAR-T细胞:嵌合抗原受体T细胞;CRS:细胞因子释放综合征;MM:多发性骨髓瘤;ALL:急性淋巴细胞白血病;NHL:非霍奇金淋巴瘤;CR:完全缓解;PR:部分缓解;NR:未缓解

达CR,其中2例(MM患者)疗效分别维持4.1、4.3个月后再次血液学复发,3例(2例MM、1例ALL)至随访截止前仍处于CR状态,疗效分别至少维持2.7、4.6及7.0个月;3例达PR,所有(3例MM)患者至随访截止前仍处于PR状态,疗效分别至少维持3.2、3.1及10.1个月;1例(MM)患者CAR-T细胞治疗无效,后经自体CD19/BCMA CAR-T细胞治疗后达病情稳定,总有效率为88.9%(8/9)(表2)。

CAR-T细胞治疗前共计14例患者处于CR状态,其中有2例(均为ALL)分别于CAR-T细胞治疗后7.6和15.3个月复发。至随访截止前12例患者一直处于CR状态,其中2例MM,疗效分别维持5.2、7.3个月;6例ALL,中位疗效维持时间为6.5(5.6~10.7)个月;4例NHL,疗效分别维持4.4、5.2、7.1及8.6个月。至随访结束,所有23例患者均存活。

五、CAR-T细胞治疗后复发患者的治疗

至随访结束共计有4例(2例MM、2例ALL)患者复发,其中1例MM患者接受放疗后达PR,1例MM患者再次行CD19/BCMA双靶点CAR-T细胞治疗后达CR;2例ALL患者均经IVP方案(伊达比星+长春地辛+地塞米松)再诱导后缓解。

讨 论

近年来,随着我国老年化人口增加,老年恶性血液病发病率逐年增长^[11],对于该类患者迫切需要安全且有效的治疗措施。目前,随着细胞免疫治疗技术的迅猛发展,CAR-T细胞治疗被越来越多运用于60岁以下恶性血液病患者且取得了较好疗效^[1-3]。

本研究纳入23例60岁以上接受CAR-T细胞治疗的恶性血液病患者,其中9例患者多次常规化疗无效,化疗最长达16个疗程,中位4个疗程。相对于常规化疗方案,CAR-T细胞强化了特定靶点的杀伤能力,减少了治疗相关毒性,但也失去了全面杀伤肿瘤细胞能力。因此,对于多次化疗无效老年患者,探讨采用CAR-T细胞治疗的疗效及安全性极具意义。多中心前瞻性研究和大样本回顾性分析表明,老年白血病患者接受常规或超常规剂量化疗后CR率虽可达到

54%,但强烈化疗方案也会导致较高的早期死亡率(25%~30%)^[12-13]。陈海敏等^[14]报道了93例初诊老年MM患者,接受常规化疗方案治疗后,化疗前评估为健康组患者CR率为60%,健康状态差组仅为12.8%。本组9例非CR患者经CAR-T细胞治疗,有效率达88.9%(8/9),结果较为满意。此外,与CAR-T细胞治疗60岁以下恶性血液病相比,CAR-T细胞治疗在老年恶性血液病中也能取得相当疗效^[15-16]。

对于常规化疗有效的患者,如何采用既有效又不良反应小的方案维持疗效是需要面临的问题。Cashen等^[17]关于地西他滨治疗老年白血病的II期临床研究显示,患者CR率为24%,中位OS仅为7.7个月。另一项纳入485例老年白血病患者III期临床研究比较了小剂量阿糖胞苷与地西他滨对老年患者的疗效,两组患者的OS分别为5个月和7.7个月^[18]。一项I期临床试验结果显示,12例接受CAR-T细胞治疗的NHL患者中位无进展生存期为3.0个月^[19]。本组14例CR患者经CAR-T细胞维持治疗,疗效维持中位时间至少为7.6个月,且治疗过程中未发生严重并发症,至截稿前所有患者均存活,OS时间大于7.6个月。结果提示,CAR-T细胞治疗可作为恶性老年血液病患者安全有效的维持治疗手段,但需要增加病例做进一步的验证。

CAR-T细胞治疗与其他细胞免疫治疗相似,在使用过程中会释放多种细胞因子,出现发热、寒战、低血压、呼吸困难、凝血障碍及终末器官障碍等CRS临床表现。Turtle等^[20]报道的30例接受CAR-T细胞治疗的B-ALL患者有25例发生了CRS,其中7例患者住进重症监护室(ICU)接受治疗;15例患者发生CRS相关3级及以上(NCI-CTCAE标准)中枢神经系统毒性。Turtle等^[21]报道的32例NHL患者,接受CAR-T细胞治疗后发生严重CRS和2级以上中枢神经系统毒性患者分别为40.6%(13/32)和28%(9/32)。本研究中34.8%(8/23)的患者发生2级及以上CRS。相对于上述研究报道,CRS发生率低,程度也较轻。此外,我们还发现发生CRS时伴有IL-2、IL-6、IFN-γ、TNF-α、PCT及CRP等水平升高,且升高水平与CRS严重程度呈正相关,特别是IL-6和CRP,与文献[3,21-22]报道结果一致。此外,本研究所有患

表2 非CR状态下接受CAR-T细胞的9例老年(≥60岁)患者治疗情况及疗效

例号	性别	年龄(岁)	诊断	CAR-T细胞治疗前状态	输注CAR-T细胞(×10 ⁶ /kg)	疗效	持续时间(月)	不良反应(CRS)		
								等级	治疗	转归
1	女	70	MM	PR	5	PR	10.1	2	对症	好转
2	男	65	MM	NR	50	PR	3.2	2	对症	好转
3	男	63	MM	PR	80	PR	3.1	2	对症	好转
5	女	73	ALL	PR	2	CR	4.6	3	激素	好转
7	男	61	MM	PR	52	CR	7.0	3	对症+IL-6单抗	好转
9	女	60	MM	NR	9	NR	-	1	对症	好转
10	男	60	MM	NR	50	CR	4.3	0		好转
11	女	64	MM	NR	47	CR	4.1	0		好转
12	男	60	MM	PR	20	CR	2.7	1	对症	好转

注:MM:多发性骨髓瘤;ALL:急性髓系白血病;CR:完全缓解;PR:部分缓解;NR:未缓解;CRS:细胞因子释放综合征

者CAR-T治疗期间未发生重症感染,提示CAR-T细胞治疗对免疫功能抑制作用小,同时也可能与我们使用静脉丙种球蛋白及积极预防感染措施有关。

综上,CAR-T细胞治疗老年恶性血液病患者,其初步疗效及安全性令人较为满意。但本研究为回顾性分析且样本量相对较少,实际疗效及安全性仍需更多前瞻性大样本研究证实。

参考文献

- [1] Davila ML, Sauter RC, Brentjens R. CD19-targeted T cells for hematologic malignancies: clinical experience to date [J]. *Cancer J*, 2015, 21 (6): 470-474. DOI:10.1097/PPO.000000000000153.
- [2] Mikkilineni L, Kochenderfer JN. Chimeric antigen receptor T-cell therapies for multiple myeloma [J]. *Blood*, 2017, 130(24): 2594-2602. DOI: 10.1182/blood-2017-06-793869.
- [3] 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.
- [4] Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma [J]. *Lancet Oncol*, 2014, 15 (12):e538-e548. DOI: 10.1016/S1470-2045(14)70442-5.
- [5] Younes A, Hilden P, Coiffier B, et al. International Working Group consensus response evaluation criteria in lymphoma (RECIL 2017) [J]. *Ann Oncol*, 2017, 28 (7):1436-1447. DOI: 10.1093/annonc/mdx097.
- [6] Sorror ML, Maris MB, Storb R, et al. Hematopoietic cell transplantation (HCT)-specific comorbidity index: a new tool for risk assessment before allogeneic HCT [J]. *Blood*, 2005, 106 (8):2912-2919. DOI: 10.1182/blood-2005-05-2004.
- [7] 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.
- [8] 江慧雯, 梅恒, 胡豫. 嵌合抗原受体T细胞治疗相关细胞因子释放综合征的管理 [J]. *中华血液学杂志*, 2017, 38(10): 907-912. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2017.10.019.
- [9] 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(2017年修订) [J]. *中华内科杂志*, 2017, 56(11): 866-870. DOI:10.3760/cma.j.issn.0578-1426.2017.11.021.
- [10] 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白血病淋巴瘤学组. 中国成人急性淋巴细胞白血病诊断与治疗指南(2016年版) [J]. *中华血液学杂志*, 2016, 37(10):837-845. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2016.10.002.
- [11] Sorror ML, Sandmaier BM, Storer BE, et al. Long-term outcomes among older patients following nonmyeloablative conditioning and allogeneic hematopoietic cell transplantation for advanced hematologic malignancies [J]. *JAMA*, 2011, 306 (17):1874-1883. DOI: 10.1001/jama.2011.1558.
- [12] Löwenberg B, Ossenkoppele GJ, van Putten W, et al. High-dose daunorubicin in older patients with acute myeloid leukemia [J]. *N Engl J Med*, 2009, 361 (13):1235-1248. DOI: 10.1056/NEJMoa0901409.
- [13] Kantarjian H, Ravandi F, O'Brien S, et al. Intensive chemotherapy does not benefit most older patients (age 70 years or older) with acute myeloid leukemia [J]. *Blood*, 2010, 116(22):4422-4429. DOI: 10.1182/blood-2010-03-276485.
- [14] 陈海敏, 周帆, 韦苇, 等. 93例70岁以上多发性骨髓瘤患者的临床特点及转归 [J]. *中华血液学杂志*, 2017, 38(9):744-748. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2017.09.003.
- [15] Jensen MC, Popplewell L, Cooper LJ, et al. Antitransgene rejection responses contribute to attenuated persistence of adoptively transferred CD20/CD19-specific chimeric antigen receptor redirected T cells in humans [J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2010, 16(9):1245-1256. DOI: 10.1016/j.bbmt.2010.03.014.
- [16] Zhang W, Zhao W, Liu J, et al. Phase I, open-label trial of Anti-BCMA chimeric antigen receptor T cells in patients with relapsed/refractory multiple myeloma [J]. *Haematologica*, 2017, 102(S2): 2-3.
- [17] Cashen AF, Schiller GJ, O'Donnell MR, et al. Multicenter, phase II study of decitabine for the first-line treatment of older patients with acute myeloid leukemia [J]. *J Clin Oncol*, 2010, 28(4):556-561. DOI: 10.1200/JCO.2009.23.9178.
- [18] Kantarjian HM, Thomas XG, Dmoszynska A, et al. Multicenter, randomized, open-label, phase III trial of decitabine versus patient choice, with physician advice, of either supportive care or low-dose cytarabine for the treatment of older patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia [J]. *J Clin Oncol*, 2012, 30(21):2670-2677. DOI: 10.1200/JCO.2011.38.9429.
- [19] Xu XJ, Zhao HZ, Tang YM. Efficacy and safety of adoptive immunotherapy using anti-CD19 chimeric antigen receptor transduced T-cells: a systematic review of phase I clinical trials [J]. *Leuk Lymphoma*, 2013, 54 (2):255-260. DOI: 10.3109/10428194.2012.715350.
- [20] Turtle CJ, Hanafi LA, Berger C, et al. CD19 CAR-T cells of defined CD4+:CD8+ composition in adult B cell ALL patients [J]. *J Clin Invest*, 2016, 126 (6): 2123-2138. DOI: 10.1172/JCI85309.
- [21] Turtle CJ, Hanafi LA, Berger C, et al. Immunotherapy of non-Hodgkin's lymphoma with a defined ratio of CD8+ and CD4+ CD19+ specific chimeric antigen receptor-modified T cells [J]. *Sci Transl Med*, 2016, 8 (355):355ra116. DOI: 10.1126/scitranslmed.aaf8621.
- [22] 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.

(收稿日期:2018-03-20)

(本文编辑:王叶青)