

CAR-T 治疗的是与非

▲《医师报》融媒体记者 王丽娜



在2019中国血液病大会开幕式下午,进行了移植和嵌合抗原受体T细胞治疗(CAR-T)专场的报告,该专场从CAR-T的基本理论、毒性机制、抗毒性治疗、造血干细胞移植方面为与会者系统介绍了血液学最前沿和热门的治疗方式的基本原理和进展。



胡永仙 教授



梁爱斌 教授



张连生 教授



徐开林 教授



王昱 教授

CAR-T 毒副作用之 CRS

“细胞因子风暴”需整体管理

虽然自应用以来 CAR-T 疗法的有效性和对临床的改变让人惊艳,但对于 CAR-T 引起的不良反应也不容忽视。上海市同济医院梁爱斌教授介绍, CAR-T 疗法的急性毒性副反应包括“4S”——细胞因子释放综合征(CRS)、神经毒性(CRES)、肿瘤细胞溶解症(TLS)和嗜血综合征(HLH/MAS)。

CAR-T 疗法的慢性毒性副反应包括血细胞减少、血(内)丙种球蛋白过多等。其中, CRS 是 CAR-T 疗法最常见的不良反应。

如治疗后排除严重感染、TLS 等疾病,三周内出现下列症状之一,则考虑发生 CRS:

- 1 体温 $\geq 38^{\circ}\text{C}$
- 2 收缩压 $< 90\text{ mmHg}$
- 3 动脉氧饱和度 $< 90\%$
- 4 脏器毒性

CAR-T 治疗体系整体管理总目标是:在保持 CAR-T 细胞治疗最大疗效的同时,防止可能威胁生命的毒副作用的发生。CRS 根据毒性反应严重程度分为 5 级,再根据不同级别采取阶梯治疗策略,其中,托珠单抗和激素的合理运用是关键。

一线治疗采用吸氧、血液动力学支持、粒缺伴发热治疗;症状恶化后的二线治疗采用托珠单抗;对于 12~18 h 临床症状无改善患者采用快速减量的激素三线治疗,若 24 h 对激素无反应,可采用第二剂托珠单抗;对于进一步恶化或 24 h 内无改善者采用抗 T 细胞治疗。

此外,由于 CRS 毒性临床表现错综复杂,多学科协作至关重要。若对 CAR-T 治疗产生的急性毒性采取及时、符合规范的管理,则这些急性毒性大多数是可逆的,并且可在数周内消失。

CAR-T 优点

CAR-T 疗效 惊艳世界

2012年,6岁的艾米丽·怀特海德(Emily Whitehead)在生命垂危之际,成为全球第一位接受试验性 CAR-T 疗法的儿童患者,她的癌症完全消失,之后 CAR-T 应用才被重新重视。这种治疗方式在急性白血病和非霍奇金淋巴瘤的治疗上有着显著的疗效。

浙江大学医学院附属第一医院胡永仙教授介绍,《Blood》杂志发表的研究证明, CD19 特异性 CAR-T 治

疗难治复发 B 淋巴细胞白血病(B-ALL)的完全缓解率(CR)达 80%~95%;2019 年一项研究显示, CAR-T 治疗难治复发多发骨髓瘤的 CR 达 76.5%。CAR-T 在两种疾病的治疗作用再次让世界刮目相看。对于这类肿瘤免疫治疗的优点兰州大学第二医院张连生教授总结为:肿瘤免疫治疗具有扶正固本、有可能消灭肿瘤干细胞、没有典型耐药性的特点。

嵌合抗原受体(CAR)

是 CAR-T 的核心,赋予 T 细胞人类白细胞抗原(HLA)非依赖的方式识别肿瘤抗原的能力,这使得经过 CAR 改造的 T 细胞相较于天然 T 细胞表面受体 TCR 能够识别更广泛的目标。胡永仙教授介绍, CAR-T 细胞的杀伤功能不依赖于细胞表面的主要组织相容性复合体(MHC)、不依赖抗原提呈细胞(APC)、不依赖于协同共刺激分子,只要靶抗原存在便能发挥杀伤功能。

第一位接受CAR-T治疗的儿童患者



2012.4



2018.1

图 世界首例 CAR-T 治疗获益者 Emily Whitehead 和河北燕达陆道培医院陆佩华教授(右一)合影

CAR-T 毒副作用之复发

全人源单链抗体是发展趋势

有文献报道,接受 CD19 和 CD22 特异性 CAR-T 治疗的前 B 型急性淋巴细胞白血病患者疾病复发率接近 50%。两种主要模式:抗原阳性白血病的早期复发或晚期复发,通常与抗原丢失有关。徐州医科大学附属医院的徐开林教授介绍, CAR-T 治疗后复发机制,包括 3 种:抗原阳性复发、抗原丢失、肿瘤干细胞导致的复发。徐教授团队正在开展关于 CAR-T 的抗原识别区域,即单链抗体(scFv)片段的人源性改造,设计了人源性特异性

CD19 CAR-T(hCART19s)。徐教授认为,发展全人源 scFv 将是 CAR-T 临床应用的发展趋势。目前已经有 CD19, CD22, CD30, BCMA 等全人源 CAR-T 用于临床试验。

截至目前,徐教授课题组完成 hCART19s 治疗复发或难治性急性淋巴细胞白血病(R/R ALL)患者 54 例,经过 1 年随访,在可评价的 36 例患者中, 92.9% 在治疗后 30 d 内获得了 CR。7 例鼠源 CD19 CAR-T 治疗无效或缓解后复发再次输注无效的 CD19⁺ B-ALL 患者

中, hCART19s 治疗后, 3/7 (42.8%) 患者获得 CR。180 d 时总生存(OS)为 71.4%, 无白血病生存为 65.8%, 累计复发率为 22.6%, 非复发死亡率为 7.1%。

在 36 例患者中, 75% 出现了 1~2 度 CRS, 19.4% 出现 3~5 度 CRS。5.6% 患者出现了轻度神经毒性, 头颅 MRI 未见异常, 脑脊液中可见 hCART19 细胞。目前, 该研究组的双靶点人源化 CD19⁺ BCMA CAR-T 输注治疗 R/R MM 的临床试验已入组 28 例。

移植

异基因造血干细胞移植的时机

北京大学人民医院王昱教授介绍,单倍体相合造血干细胞移植(Haplo-HSCT)改变了世界异基因造血干细胞移植(allo-HSCT)的格局,世界 allo-HSCT 例数增加,在 allo-HSCT 中, Haplo-HSCT 例数也在飞速上涨。2017 年中国的数据显示, Haplo-HSCT 占 allo-HSCT 例数的 56%。在我国, Haplo-HSCT 前 3 位的适应证包括急性髓细胞白血病(AML)、ALL 和重型再生障碍性贫血(SAA)。

对于非急性早幼粒细胞白血病(non-APL)、AML 来说需要进行移植的情况是:高危、难治、复发性都需要移植,但是中危 CR1 患者是否需要移植,低危患者是否都不需要移植?2018 年欧洲血液和骨髓移植学会年会(EBMT)的一项来自北京大学人民医院血液病研究所报告显示,中危 AML 患者同样可在 CR1 移植中获益;年会的另一项自体造血干细胞移植和 Haplo-HSCT 治疗中低危 AML-CR1 患者比较研究显示, AML 患者达 CR1 后,选择 Haplo-HSCT 更好。

对于成人标危(低危+中危) ALL 应该进行移植还是化疗?2014 年一项纳入 138 例 15~60 岁的标危-CR1 患者的研究显示,移植在 OS、复发率、无病生存期(DFS)方面均显著优于化疗。

进行异基因移植的情况包括:

- 1 non-APL 和 AML 患者: 高危、难治、复发患者和中危-CR1 患者都可进行移植,低危患者在微小残留病灶(MRD)指导下筛选早期移植患者;
- 2 对于成人 ALL: 高危、难治、复发性 ALL 及标危 ALL-CR1 期均可行单倍体移植;
- 3 对于获得性 SAA 患者: 无论是一线治疗还是二线治疗,单倍体移植都取得了和同胞全合移植相同的疗效,指南推荐等级相同。