

朱军教授团队解读 2019 ASCO 研究 CAR-T 治疗相关 ZUMA-1 研究进展全览

▲北京大学肿瘤医院淋巴瘤科 朱军 应志涛

进展 1

LBCL 治疗效果 3 个月为界

此研究回顾性分析了在 ZUMA-1 研究中 Axi-cel 治疗后疾病进展复发难治性大 B 细胞淋巴瘤 (LBCL) 患者的结果。截至 2018 年 12 月 26 日，274 名患者接受治疗，最长随访时间为 14 个月；截至 2019 年 2 月 1 日，116 例患者原有病灶扩大及或出现新病灶 (PD)。(摘要 7517)

Axi-cel 治疗前最常见的治疗方法包括：来那度胺 (30%)，检查点抑制剂 (30%)，化疗 (20%) 和放疗 (10%)。首次挽救治疗方案的 ORR：检查点抑制剂 = 24%，来那度胺 = 20%，化疗 = 11%。1 例患者接

受了异基因移植。12 例患者参加了临床试验，其中 1 例患者接受第二次 CART 治疗。复发后的中位 OS 为 108 d。在 Axi-cel 治疗后 3 个月内复发且未接受治疗的 19 例患者的中位 OS 为 17 d；在 Axi-cel 治疗后 3 个月内复发且接受治疗的 33 例患者的中位 OS 为 114 d。相比之下，Axi-cel 治疗 3 个月后复发且接受治疗的 30 例患者的中位 OS > 220 d。

Axi-cel 治疗后 3 个月内复发的 LBCL 患者预后极差，需要针对这些患者开发新的治疗方法。治疗 3 个月后复发患者的预后较好。

进展 2

CAR-T 治疗后造血恢复需 1 年

CAR-T 细胞治疗后可以观察到持续 30 d 以上的血细胞减少。该研究描述了复发/难治性 LBCL 患者接受 Axi-cel 治疗后的造血功能恢复及免疫重建。参加 ZUMA-1 (n=24) 和 ZUMA-9 (n=7) 临床试验的 31 例患者中，15 例 (48%) 患者在第 30 d (D30) 出现 3 级以上血细胞减少。(摘要 7545)

在研究过程中，D30 发生 3 级以上血细胞减少的患者更需要静脉输注免疫球蛋白 (Ig) (67% 与 25%) 和输注血小板 (73% 与 25%)。D30 发生 3 级以上血细胞减少与 3 级以上感染 (27% 与 31%)，需要生长因子支持 (100%)，输注红细胞或诊断骨髓增生异常综合征的没有明显相关性。中位随访 2.7 年，D30 3 级以上血细胞减少的患者有更优的 3 年 PFS (63% 与 35%, P=0.18)。

最近随访时疗效持

续的患者中，1 年时 75% 的患者的 ≥ 3 级血细胞减少缓解，2 年时比例为 86%；1 年时 CD4、CD8、CD56、CD19 和 IgG 的恢复比例分别为 63%、100%、100%、29%、58%；2 年时的恢复比例分别是 86%、100%、100%、25%、50%。D30 血细胞减少的患者中，血小板计数和 CD56 阳性细胞计数之间存在显著相关性 (r=0.64, P<0.001)。

Axi-cel 治疗后出现 3 级以上血细胞减少症比较常见，但多数患者 1 年内可以缓解。1/3 的患者迟于超过 1 年，提示对机会性感染进行长期预防的必要性。



扫一扫
关联阅读原文

专

家

点

评



朱军 教授

美国芝加哥时间 6 月 1 日，ASCO2019 年会开幕，在这个被公认的全球最重要的肿瘤学术会议上，CAR-T 研究仍热。ZUMA-1 研究中 CAR-T 疗法为大 B 细胞淋巴瘤患者带来高客观缓解率，后续研究也是会议关注焦点。在 ZUMA-1 的研究中，抗 CD19 CAR-T 细胞疗法 Axicabtagene ciloleucel (Axi-cel) 在患者中的客观缓解率 (ORR) 达 83%，完全缓解率 (CR) 58%，2 年无进展生存 (PFS) 39%。来自 17 个中心的数据显示，接受商业化 Axi-cel 治疗的 274 例患者获得相似的有效率 (Nastoupil, ASH 2018)。《医师报》特邀朱军教授团队为读者解读 ASCO 会议上 ZUMA-1 研究的更多数据。

2019 年 ASCO 会议上公布了 ZUMA-1 研究更多数据，进一步阐述了 CAR-T 细胞在复发难治性大 B 细胞淋巴瘤中的优异疗效，尤其是对年龄 ≥ 65 岁患者的 ORR 和 CR 分别高达 92% 和 75%，2 年 OS 为 54%。但需要注意，年龄 ≥ 65 岁患者的严重神经毒性发生率为 44%，这可能与老年人神经系统退变相关 (7555)。

尽管 CAR-T 细胞的疗效已经得到大家广泛认可，但仍有患者会复发进展。复发后患者对于常规治疗反应差，应该积极参加临床试验，尤其可以尝试不同靶点的 CAR-T 细胞治疗。另外，需要注意的是，细胞治疗后三个月内复发患者预后极差，需要针对这部分患者采用更加积极的治疗方式 (7517)。

目前广受关注的 CAR-T 细胞治疗相关毒副反应有四个：细胞因子释放综合征，神经系统毒性，免疫球蛋白

下降，巨噬细胞激活综合征。除此以外，临床应用过程中会发现部分患者出现血细胞下降，具体机制不详。由于这些患者多数合并免疫球蛋白下降，所以应该警惕发生机会性感染，及时处理 (7545)。

另外，在 CAR-T 细胞治疗相关毒副反应处理中，激素类药物起着非常重要的作用，但是否会影响细胞治疗疗效尚无定论。小样本量研究的初步结果显示，早期应用类固醇药物能够将严重神经毒性降低至 10%，没有患者发生严重 CRS，而且没有降低患者近期疗效。但该项研究缺少类固醇药物对 CAR-T 细胞体内扩增及功能的影响 (7558)。

总之，CAR-T 细胞治疗仍然是今年 ASCO 关注的重点，在进一步确认 CAR-T 细胞疗效的同时，还需要明确复发机制，优化毒副反应处理，使更多患者能安全有效接受治疗。

进展 3

CAR-T 治疗的效果和安全性

符合条件的难治性大 B 细胞淋巴瘤患者经过细胞单采和预处理化疗后，接受 2×10^6 抗 CD19 CAR-T cells/kg 治疗。II 期试验的主要终点是研究者判断的 ORR。其他的关键终点是副反应 (AEs)，总生存 (OS) 及外周血中 CAR 基因标记细胞水平。对 II 期试验的患者进行有效性评价，对所有患者 (I 期和 II 期) 进行安全性评价。按照 ≥ 65 岁和 <65 岁对患者进行统计分析。(摘要 7555)

截至 2018 年 11 月 8 日，108 例患者接受了治疗。II 期患者 (n=101) 中位随访时间为 27.1 月。≥ 65 岁 (n=24) 及 <65 岁 (n=77) 患者的 ORR 分别为 92% 和 81% (CR 率分别为 75% 及 53%)，42% 和 38% 的患者疗效持续。≥ 65 岁及 <65 岁患

者对应的 24 个月 OS 分别为 54% 和 49%。多数患者经历了 3 级以上 AEs (≥ 65 岁和 <65 岁患者分别为 100% 和 98%)。两组患者都有 4% 患者死于副反应 (≥ 65 岁和 <65 岁的患者分别为 1/27 和 3/81)。≥ 3 级神经毒性在 ≥ 65 岁和 <65 岁患者中分别为 44% 和 28%。≥ 3 级细胞因子释放综合征 (CRS) 在 ≥ 65 岁和 <65 岁患者中分别为 7% 和 12%。≥ 65 岁与 <65 岁患者的 CAR-T 细胞扩增峰值 (43 cells/μl 和 35 cells/μl) 和曲线下面积相似。

ZUMA-1 两年随访表明 Axi-cel 能在 ≥ 65 岁和 <65 岁患者中产生高且可持续的疗效，并且安全可控。Axi-cel 为选择有限的老年难治性 LBCL 患者提供了可观的临床获益。

进展 4

早期使用类固醇降低 CRS

本研究目的是通过增加一个安全性扩展队列来评估早期使用类固醇对这些不良事件发生率的影响。结果显示，早期应用类固醇可能有助于处理严重 CRS 和 NE，降低发生率，但不会影响有效率。优化不良事件处理将有助于进一步提高 CAR-T 细胞治疗的获益风险比。(摘要 7558)

采集符合条件的 LBCL 患者外周血细胞，给予预处理化疗，随后回输剂量为 2×10^6 cells/kg 的抗 CD19 CAR-T 细胞。当患者发生 1 级 NE 和 1 级 CRS 时，经过 3 d 支持性治疗患者 NE 和 CRS 没有明显改善，开始接受早期类固醇干预。本队列的主要观察终点是 CRS 和 NE

的发生率和严重程度。截至 2018 年 9 月 14 日，40 例患者中有 21 例接受了 Axi-cel 治疗，最短随访时间为 1 个月 (中位随访时间为 2.6 个月)。多数患者 (81%) 有 ≥ 3 级不良事件，最常见不良事件为中性粒细胞减少 (33%)，贫血 (29%) 和发热 (24%)。10% 的患者出现了 ≥ 3 级 NE，最常见的 NE 包括嗜睡 (10%) 和精神错乱 (10%)。38% 和 5% 的患者发生 1 级和 2 级神经毒性。没有患者发生 ≥ 3 级 CRS，33% 和 67% 的患者发生 1 级和 2 级 CRS。没有患者死于不良事件，只有 1 例患者死于疾病进展。研究者评估的 ORR 为 76%，其中 48% 的患者达到 CR。