

• 淋巴瘤专栏 •

CAR-T 细胞治疗淋巴瘤——我们仍然在路上*
CAR-T cell therapy for lymphoma——still on the way韩为东¹ 张亚晶¹

[关键词] 嵌合抗原受体 T 细胞治疗;淋巴瘤

Key words chimeric antigen receptor T cells therapy;lymphoma

DOI:10.13201/j.issn.1004-2806.2022.09.002

[中图分类号] R733.4 [文献标志码] A



专家介绍:韩为东,临床医学博士,教授,临床肿瘤学博士研究生导师,国家百千万人才,首都科技创新领军人才,国务院政府津贴专家,原总后勤部科技新星,解放军总医院生物治疗科主任。主要从事肿瘤治疗抵抗机制与肿瘤免疫治疗的临床研究。先后承担科技部重大专项 1 项,973 课题 2 项,863 项目 3 项,国家自然科学基金重大项目 1 项,重点项目 2 项,专项原创 1 项,面上项目 7 项,北京市生物技术前沿项目 1 项,获得企业投资 3 项,4 项临床治疗技术企业转让。国家发明专利 20 余项。主编专著 3 部。以第一作者或通讯作者在 *JCO*、*Cell Res*、*Blood*、*Nat Cancer*、*CCR*、*NAR*、*JNCI*、*STTT*、*Nat Comm*、*JHO*、*Leukemia* 等学术期刊发表 SCI 论文 170 余篇,累计影响因子 1 100 余分,H 指数 45。参与、获得省部级二等奖以上 4 项。2015 年成立了中国研究型医院生物治疗学专业委员会(二级学会),并担任首届主任委员。

目前,以 CD19 为靶点的 CAR-T 细胞输注疗法在复发难治性 B 细胞淋巴瘤的治疗中取得令人瞩目的临床效果,对于非霍奇金淋巴瘤(non-Hodgkin's lymphoma, NHL)而言,多数临床研究报道结果显示客观反应率达 80% 以上,完全缓解(complete remission, CR)率达 40%~70%,中位无进展生存期约 6 个月^[1-3]。对于获得 CR 的患者仍有 40% 左右可以维持达到 5 年以上持续的 CR^[1,3-4],部分患者甚至可能获得治愈性效果。相较于对复发难治性 NHL 的传统挽救治疗,CAR-T 细胞治疗显示出突出的临床疗效,CAR-T 也陆续被多国监管部门批准成为药品。2021 年开始,商业化 CD19-CAR-T 在我国上市,预示着 CAR-T 细胞治疗淋巴瘤将从早年只在少数临床机构开展逐步走向更多的临床机构,CD19-CAR-T 也将从研究阶段走向真实世界的应用阶段,为更多医生带来了便利,为更多患者带来了希望,但同时我们也应更

为谨慎的看到目前 CAR-T 在真实世界所面临的风险与挑战。

1 从已有数据中解读临床研究与真实世界的不同

我们目前看到的绝大多数 CAR-T 细胞治疗 NHL 的数据报道来自于临床研究,而临床研究对患者入组是要设置门槛的,即有严格的“入组标准”与“排除标准”,并不等同于我们接触到的每一位有接受 CAR-T 细胞治疗意愿的患者。从这个角度讲,CAR-T 在真实世界中将无疑面临更为复杂的情况,简言之,我们要不要做患者选择,如何选择,选择的标准是什么,如果不加以选择,后果又是什么,是否会超出目前我们的认知,等等一系列需要我们在不断的实践中探索并解答的问题。2021 年美国 ASH 会议有 3 项关于 CAR-T 细胞治疗淋巴瘤真实世界的报道^[5-7],2 项来自法国国家登记机构,另外 1 项来自美国淋巴瘤 CAR-T 协作组,从他们报道的数据至少可以看出,炎性因子释放综合征(cytokine release syndrome, CRS)的发生率与免疫效应细胞相关的中枢毒性综合征(immune effector cell-associated neurotoxic syndrome, ICANS)较之前任何临床研究报道的数据都高出至少 20%~

*基金项目:国家自然科学基金(No:81830002、31870873、31991171、82150108、32070951)

¹解放军总医院生物治疗科(北京,100853)

通信作者:韩为东,E-mail:hanwdrsw@163.com

40%, IL-6R 拮抗剂与激素的使用频度也随之增高,需要 ICU 和多学科参与救治的比率增加^[5-8]。基于真实世界 CAR-T 细胞治疗潜在的多学科参与的需求,最近,南方医科大学珠江医院李玉华教授、上海同济医院梁爱斌教授以及浙江大学附属二院钱文斌教授牵头多家国内机构撰写了《CAR-T 细胞治疗 MDT 全程管理》,对解决真实世界中 CAR-T 细胞治疗风险增大的问题应有所帮助。

真实世界中,由于患者可能有“临床研究阶段中”没有遇到的各种各样的复杂问题,以及由于商业化 CAR-T 高昂价格给医生带来的心理压力等问题,不排除在少数情况下采取宁愿疗效打折扣也要最大化追求“绝对安全”的策略。CAR-T 前桥接减负与预处理对获得疗效最大化是非常关键的环节。真实世界中,需要医生依据肿瘤负荷及患者既往治疗中骨髓抑制和恢复情况,以及通过对脏器功能储备及其他合并症综合判断选择适合于个体化的方案。有效的减负可以降低 CRS 分级,而足量 FC 预处理方案的采用是确保 CAR-T 在体内高拷贝扩增与持久抗瘤能力维持的前提^[9-13]。我们的建议是在综合判断允许的前提下,经桥接与 FC 预处理后患者的白细胞总数最好能低于 $1 \times 10^9/L$ 。

2 风险管控,推行防控结合的全程管理理念

CRS 与 ICANS 是 CAR-T 细胞治疗中常见的不良反应,国际上已有至少 5 家机构或联合体制定了各自的不良反应分级标准与治疗参考推荐^[14-18]。尽管对 ICANS 发生机制的理解还有很大不足,但从前期国内报道的数据看,CAR-T 细胞治疗淋巴瘤过程中 ICANS 的发生率似乎要比国外报道的低^[19],我们团队报道的采用 CD19-CD20 双靶点 CAR-T 细胞治疗 NHL 的 87 例患者中,只有 2 例出现了 3 级 ICANS 的不良反应,远低于国外报道的近 1/3 的发生率^[20]。

CAR-T 本质上讲是一种炎症疗法,即通过到达肿瘤部位的 CAR-T 细胞与淋巴瘤相互作用,产生局部炎症反应,继而有可能放大为系统性炎症反应(S-CRS)。针对这一原理并结合我们在临床中观察到的 CAR-T 细胞回输后在淋巴瘤局部造成炎症反应,肿瘤短期内增大的临床现象,联合国内外 7 家机构提出了局部-CRS(L-CRS)这一个概念,并指出 L-CRS 阶段的干预有利于降低系统性 CRS(S-CRS)发生的程度^[21]。依据这一理念,联合国内 30 余家机构 50 余位领域内专家撰写了《CAR-T 细胞治疗 NHL 毒副作用临床管理路径指导原则》^[22],重点强调了在处理 CAR-T 细胞治疗不良反应过程中“防大于控”的理念。如果淋巴瘤在颈部,我们需要提前考虑一个问题,即 CAR-T 后由于 L-CRS 造成的短期内 2 倍的局部肿胀患者是否可以承受?如果不能承受,风险是什么?提前应该如

何应对?如果肿瘤位于腹部,并且是大包块,又该如何处置才能避免 CAR-T 造成的难以控制的严重的局部炎症反应等细节问题。

CAR-T 后由于 CRS 等综合原因导致患者出现凝血系统的异常往往容易被忽略,针对这一问题,华中科技大学同济医学院附属协和医院胡豫教授和梅恒教授牵头与国内领域内专家共同制定了《CAR-T 治疗相关出凝血功能障碍管理的中国专家共识》;CAR-T 后体液免疫缺陷对乙肝病毒携带者或患者而言,导致病毒再激活或病毒性肝炎发生的风险增加,针对这一问题,华中科技大学同济医学院附属同济医院周剑峰教授与中国医学科学院血液病研究所邱录贵教授共同牵头撰写了《防治 CAR-T 细胞治疗相关乙型肝炎病毒再激活的专家共识》^[23]。

CAR-T 细胞治疗后绝大多数患者会出现长期的低免疫球蛋白血症,1/3 的患者可能会由于骨髓恢复不良等因素造成长期白细胞减低,导致患者成为感染高风险人群。如何做好患者出院后的教育与管控问题,需要建立一套完善的 CAR-T 后院内长期全程管理的方案与管理平台。针对这一需求,我们提出了一种初步的模式供领域内专家与机构参考^[24]。

3 如何判别对 CAR-T 细胞治疗抵抗的人群

目前多数临床研究的数据显示^[4],CAR-T 细胞治疗 NHL 并不能达到 100% 的有效率,更难以突破 70% 的 CR 率,遗憾的是,我们并不能知道为什么有的患者有效,有的患者无效,更不能在 CAR-T 细胞治疗前准确区分出哪些患者会获益,而哪些患者不能或难以获益。如何前瞻性地准确判断区分获益人群与非获益人群,这一点对我们来讲还属于“盲区”。强化 NHL 抵抗 CAR-T 细胞治疗的机制研究确实是需要的,更是必要的。

我们团队从 2018 年开始采用全基因组范围内 CRISPR/Cas9 技术,试图在恶性 B 细胞肿瘤中筛选找到导致 CAR-T 原发或者获得性抵抗的基因。通过筛选获得 50 余个涉及 9 个细胞信号传导的分子,经过进一步的验证与临床样本的回顾性研究,最终找到 1 个调控细胞内源性凋亡的基因 NOXA。研究发现^[25],NOXA 在约 38% 的 NHL 患者肿瘤中表达缺失或者低下(IHC Score < 4 分),回顾性分析显示该群患者中 70% 出现原发抵抗或 CAR-T 后 5 个月内再进展,而 NOXA 高表达的患者在 CAR-T 输注后 6 个月仍有 80% 以上处于疾病无进展状态,提示 NOXA 缺失是导致 CAR-T 细胞治疗抵抗的重要因素。更为重要的是,从体外细胞水平与实验动物水平观察 HDAC 抑制剂可以通过上调肿瘤中 NOXA 表达而使其对 CAR-T 细胞治疗敏感^[26]。这一研究结果驱使我

们在今后开展以 NOXA 表达水平作为患者分层指标,对 NOXA 缺失或低水平表达的患者采用含 HDAC 抑制剂的桥接方案后,再接受 CAR-T 细胞输注。

4 做好 CAR-T 后复发/再进展的析因分析

尽管 CAR-T 细胞治疗可以使近 80% 的复发难治性 NHL 患者在短期内获益,但获益患者中近一半在 1 年内再次复发或进展。复发或再进展后如何进行有效的挽救治疗是目前领域内关注的一个重要临床问题。个体化的析因分析应该有利于挽救治疗方案的选择。通过对患者体内 CAR-T 的检测以及肿瘤样本的病理学与分子学水平的分析,一般来讲,可以将复发与再进展患者分为以下几种类型:①靶抗原丢失:通过免疫组织化学可以明确判定患者是否存在 CD19/CD20 等靶抗原丢失,发生概率比较低,5% 左右。如果确定丢失,至少可以明确告诉我们患者不具有再次选择 CD19-CAR-T 细胞治疗的机会,之后的挽救治疗可以选择其他靶点的 CAR-T 或其他疗法。②CAR-T 丢失:多数患者在复发或进展时外周血或肿瘤中 CAR-T 细胞处于不可检测水平,再次 CAR-T 细胞治疗可能再获益。③免疫检查点蛋白高表达:CAR-T 细胞可在肿瘤中检测到或者不可检测到,肿瘤微环境 PD-1/PD-L1 等免疫检查点基因的表达水平较前升高,提示可以通过 PD-1 抗体进行挽救治疗^[27]。④其他:CAR-T 细胞治疗压力下可能使肿瘤发生某种获得性抵抗,对复发或再进展的 NHL 患者进行分子学水平的重新分层有利于挽救治疗方案的优化选择。

5 如何进一步提高 CAR-T 细胞治疗的疗效

CAR-T 细胞治疗的客观反应率达 80% 以上,而通常情况下 CR 率约 50%,提示通过优化 CAR-T 设计^[28]或增效 CAR-T 抗肿瘤能力的联合方案可以使患者的 CR 率再提升 20%~30%。基于这一目标,本项目组前期采用优化结构的 CD19-CD20 双靶点 CAR-T 细胞治疗 87 例复发难治性 NHL,结果显示不仅 CR 率可以达 70%,而且中位无进展生存期达 27.7 个月^[20]。这一结果证实了通过对 CAR-T 细胞进一步改造提升其抗瘤能力仍然有较大的空间。事实上,目前国内外已有不少机构利用结构改造的 CAR-T 开展了治疗 NHL 的临床研究。

是否可以通过联合增效 CAR-T 抗瘤能力? 前期我们团队从体外及实验动物水平证实低剂量地西他滨重编程可以大幅增效 CAR-T 抗瘤活性^[29],基于该发现也进一步开展了临床研究(NCT 04697940)。另外,为进一步提高临床疗效,国内外学者也尝试通过 CAR-T 后联合不同药物,如 BTK 抑制剂等^[30-32]。对于高危患者人群,也有学者在进行造血干细胞移植后序贯 CAR-T 细胞治疗^[19,33]。

总之,如何提高 CAR-T 细胞治疗的临床疗效是今后不断探索的一个方向。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Schuster SJ, Tam CS, Borchmann P, et al. Long-term clinical outcomes of tisagenlecleucel in patients with relapsed or refractory aggressive B-cell lymphomas (JULIET): a multicentre, open-label, single-arm, phase 2 study[J]. *Lancet Oncol*, 2021, 22(10): 1403-1415.
- [2] Abramson JS, Palomba ML, Gordon LI, et al. Liso-cabtagene maraleucel for patients with relapsed or refractory large B-cell lymphomas (TRANSCEND NHL 001): a multicentre seamless design study[J]. *Lancet*, 2020, 396(10254): 839-852.
- [3] Locke FL, Ghobadi A, Jacobson CA, et al. Long-term safety and activity of axicabtagene ciloleucel in refractory large B-cell lymphoma (ZUMA-1): a single-arm, multicentre, phase 1-2 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2019, 20(1): 31-42.
- [4] Cappell KM, Sherry RM, Yang JC, et al. Long-Term Follow-Up of Anti-CD19 Chimeric Antigen Receptor T-Cell Therapy[J]. *J Clin Oncol*, 2020, 38(32): 3805-3815.
- [5] Charles Herbaux. Kte-X19 in Relapsed or Refractory Mantle-Cell Lymphoma, a "Real-Life" Study from the Descar-T Registry and Lysa Group[C]. Presented at: 63rd ASH Annual Meeting and Exposition. Oral 743.
- [6] Emmanuel Bachy. Propensity Score-Matched Comparison of Axi-Cel and Tisa-Cel for Relapsed/Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma in Real-Life: A Lysa Study from the Descar-T Registry[C]. Presented at: 63rd ASH Annual Meeting and Exposition. Oral 92A.
- [7] Yucai Wang. Brexucabtagene Autoleucel for Relapsed/Refractory Mantle Cell Lymphoma; Real World Experience from the US Lymphoma CAR T Consortium [C]. Presented at: 63rd ASH Annual Meeting and Exposition. Oral 744.
- [8] Nastoupil LJ, Jain MD, Feng L, et al. Standard-of-Care Axicabtagene Ciloleucel for Relapsed or Refractory Large B-Cell Lymphoma: Results From the US Lymphoma CAR T Consortium[J]. *J Clin Oncol*, 2020, 38(27): 3119-3128.
- [9] Zhang T, Cao L, Xie J, et al. Efficiency of CD19 chimeric antigen receptor-modified T cells for treatment of B cell malignancies in phase I clinical trials: a meta-analysis[J]. *Oncotarget*, 2015, 6(32): 33961-33971.
- [10] Neelapu SS. CAR-T efficacy: is conditioning the key? [J]. *Blood*, 2019, 133(17): 1799-1800.
- [11] Lyu C, Cui R, Wang J, et al. Intensive Debulking Chemotherapy Improves the Short-Term and Long-Term Efficacy of Anti-CD19-CAR-T in Refractory/Relapsed DLBCL With High Tumor Bulk[J]. *Front Oncol*, 2021, 11: 706087.

- [12] 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.
- [13] Hay KA, Gauthier J, Hirayama AV, et al. Factors associated with durable EFS in adult B-cell ALL patients achieving MRD-negative CR after CD19 CAR T-cell therapy[J]. *Blood*, 2019, 133(15):1652-1663.
- [14] National Cancer Institute. Common terminology criteria for adverse events (CTCAE). Version 5.0 [EB/OL]. https://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/docs/CTCAE_v5_Quick_Reference_8.5x11.pdf. Accessed July 20, 2018.
- [15] Lee DW, Santomasso BD, Locke FL, et al. ASTCT Consensus Grading for Cytokine Release Syndrome and Neurologic Toxicity Associated with Immune Effector Cells[J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2019, 25(4):625-638.
- [16] Neelapu SS, Tummala S, Kebriaei P, et al. Chimeric antigen receptor T-cell therapy-assessment and management of toxicities[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2018, 15(1):47-62.
- [17] Park JH, Riviere 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.
- [18] Porter D, Frey N, Wood PA, et al. Grading of cytokine release syndrome associated with the CAR T cell therapy tisagenlecleucel[J]. *J Hematol Oncol*, 2018, 11(1):35.
- [19] Cao Y, Xiao Y, Wang N, et al. CD19/CD22 Chimeric Antigen Receptor T Cell Cocktail Therapy following Autologous Transplantation in Patients with Relapsed/Refractory Aggressive B Cell Lymphomas[J]. *Transplant Cell Ther*, 2021, 27(11):910. e1-910. e11.
- [20] Zhang Y, Wang Y, Liu Y, et al. Long-term activity of tandem CD19/CD20 CAR therapy in refractory/relapsed B-cell lymphoma: a single-arm, phase 1-2 trial[J]. *Leukemia*, 2022, 36(1):189-196.
- [21] Wei J, Liu Y, Wang C, et al. The model of cytokine release syndrome in CAR T-cell treatment for B-cell non-Hodgkin lymphoma[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2020, 5(1):134.
- [22] 韩为东, 梁爱斌, 钱文斌. CAR T 细胞治疗 NHL 毒副作用临床管理路径指导原则[M]. 北京: 清华大学出版社, 2021:17-22.
- [23] 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. 靶向 B 细胞和浆细胞的 CAR-T 细胞治疗中防治乙型肝炎病毒再激活的中国专家共识(2021 年版)[J]. *中华血液学杂志*, 2021, 42(6):441-446.
- [24] Li X, Dai H, Li X, et al. Optimal model establishment of whole-process management data for CAR-T therapy in China-how should this be done? [J]. *Cell Mol Immunol*, 2022, 19(1):122-124.
- [25] Yan X, Chen D, Wang Y, et al. Identification of NOXA as a pivotal regulator of resistance to CAR T cell therapy in B-cell malignancies[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2022, 7(1):98.
- [26] Lei X, Ou Z, Yang Z, et al. A Pan-Histone Deacetylase Inhibitor Enhances the Antitumor Activity of B7-H3-Specific CAR T Cells in Solid Tumors[J]. *Clin Cancer Res*, 2021, 27(13):3757-3771.
- [27] Wang C, Shi F, Liu Y, et al. Anti-PD-1 antibodies as a salvage therapy for patients with diffuse large B cell lymphoma who progressed/relapsed after CART19/20 therapy[J]. *J Hematol Oncol*, 2021, 14(1):106.
- [28] Roselli E, Faramand R, Davila ML. Insight into next-generation CAR therapeutics: designing CAR T cells to improve clinical outcomes[J]. *J Clin Invest*, 2021, 131(2):e142030.
- [29] Wang Y, Tong C, Dai H, et al. Low-dose decitabine priming endows CAR T cells with enhanced and persistent antitumour potential via epigenetic reprogramming[J]. *Nat Commun*, 2021, 12(1):409.
- [30] Qin JS, Johnstone TG, Baturevych A, et al. Antitumor Potency of an Anti-CD19 Chimeric Antigen Receptor T-Cell Therapy, Lisocabtagene Maraleucel in Combination With Ibrutinib or Acalabrutinib[J]. *J Immunother*, 2020, 43(4):107-120.
- [31] Fraietta JA, Beckwith KA, Patel PR, et al. Ibrutinib enhances chimeric antigen receptor T-cell engraftment and efficacy in leukemia [J]. *Blood*, 2016, 127(9):1117-1127.
- [32] Gauthier J, Hirayama AV, Purushe J, et al. Feasibility and efficacy of CD19-targeted CAR T cells with concurrent ibrutinib for CLL after ibrutinib failure[J]. *Blood*, 2020, 135(19):1650-1660.
- [33] Wu J, Meng F, Cao Y, et al. Sequential CD19/22 CAR T-cell immunotherapy following autologous stem cell transplantation for central nervous system lymphoma [J]. *Blood Cancer J*, 2021, 11(7):131.

(收稿日期:2022-03-24)

(本文编辑:师菲)