

血小板数值与 CD19-CAR-T 细胞治疗难治/ 复发急性 B 淋巴细胞白血病疗效的关系

张战强¹ 张改玲¹ 李文倩¹ 苏云超¹ 何九江¹ 张敏¹ 杨君芳¹ 张弦¹

[摘要] 目的:研究血小板数值与 CD19-CAR-T 细胞治疗难治/复发急性 B 淋巴细胞白血病疗效的关系。方法:回顾性分析 2017 年 5 月—2020 年 5 月 84 例接受 CD19-CAR-T 细胞治疗难治/复发急性 B 淋巴细胞白血病患者临床资料。将患者分为 CAR-T 细胞治疗后微小残留病(MRD)阴性组(46 例)和 CAR-T 细胞治疗后 MRD 阳性组(38 例),比较 2 组患者 CAR-T 细胞回输当天及回输后第 7 天、第 14 天、第 21 天和第 28 天的血小板数值。结果:CAR-T 细胞治疗后 MRD 阴性组在 CD19-CAR-T 细胞回输时和回输后第 7 天、第 14 天、第 21 天的中位血小板数值分别为 $109.0 \times 10^9/L$ 、 $57.0 \times 10^9/L$ 、 $83.7 \times 10^9/L$ 和 $35.0 \times 10^9/L$,明显高于 MRD 阳性组的 $31.5 \times 10^9/L$ 、 $24.0 \times 10^9/L$ 、 $18.0 \times 10^9/L$ 和 $18.0 \times 10^9/L$,2 组比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。结论:血小板数值与 CAR-T 细胞治疗的疗效呈正相关,且 CAR-T 细胞回输当天的血小板数值可以预测 CAR-T 细胞的疗效。

[关键词] 急性淋巴细胞白血病;难治;复发;嵌合抗原受体 T 细胞治疗;血小板

DOI:10.13201/j.issn.1004-2806.2022.09.013

[中图分类号] R733.71 **[文献标志码]** A

Relationship between platelet count and the efficacy of CD19-CAR-T cells in the treatment of refractory/relapsed acute B-lymphoblastic leukemia

ZHANG Zhanqiang ZHANG Gailing LI Wenqian SU Yunchao HE Jiujiang
ZHANG Min YANG Junfang ZHANG Xian

(Department of Hematology, Beijing Ludaopei Hospital, Beijing, 101102, China)

Corresponding author: ZHANG Xian, E-mail: zhxian2@126.com

Abstract Objective: To study the relationship between platelet count and the efficacy of CD19 chimeric antigen receptor T (CD19-CAR-T) cells in the treatment of refractory/relapsed acute B-lymphoblastic leukemia. **Methods:** The clinical data of 84 patients with refractory/relapsed acute B-lymphoblastic leukemia treated with CD19-CAR-T cells from May 2017 to May 2020 were analyzed retrospectively. The patients were divided into the minimal residual disease(MRD) negative group(46 cases) and the MRD positive group(38 cases) after CAR-T therapy. The platelet values on the day of CAR-T cell reinfusion and the 7th, 14th, 21st and 28th days after reinfusion were compared between the two groups. **Results:** The median platelet values of the MRD negative group at the time of CD19-CAR-T cell reinfusion and on the 7th, 14th, and 21st days after reinfusion were $109.0 \times 10^9/L$, $57.0 \times 10^9/L$, $83.7 \times 10^9/L$, and $35.0 \times 10^9/L$, respectively, which were significantly higher than $31.5 \times 10^9/L$, $24.0 \times 10^9/L$, $18.0 \times 10^9/L$, and $18.0 \times 10^9/L$ in MRD positive group($P < 0.05$). **Conclusion:** The platelet value is positively correlated with the efficacy of CAR-T cell therapy, and the platelet value on the day of CAR-T cell reinfusion can predict the efficacy of CAR-T cell therapy.

Key words acute lymphoblastic leukemia; refractory; relapsed; chimeric antigen receptor T cell therapy; platelet

难治或复发急性 B 淋巴细胞白血病(refractory/relapsed acute B-lymphoblastic leukemia, R/R B-ALL)对化疗反应差,随着嵌合抗原受体 T(chimeric antigen receptor T, CAR-T)细胞治疗技术的发展,CD19-CAR-T 可使 R/R B-ALL 的完全缓解率达 70%~90%^[1-3],有助于造血的快速恢复。血小板数值反映骨髓造血的功能状态,理论上随着

白血病细胞的消失,血小板数值应快速恢复。但 CAR-T 细胞治疗过程中伴有大量细胞因子的释放,部分患者出现细胞因子释放综合征(cytokine release syndrome, CRS)、心血管病毒性等并发症^[4-5],这些因素是否影响造血的恢复尚不清楚。故本文以血小板数值作为反映骨髓造血的指标,研究血小板数值是否与 CAR-T 细胞治疗的疗效存在相关性。

¹北京陆道培医院血液科(北京,101102)

通信作者:张弦,E-mail:zhxian2@126.com

1 资料与方法

1.1 资料

收集2017年5月—2020年5月我院应用CD19-CAR-T细胞治疗无效的R/R B-ALL患者38例,CD19-CAR-T细胞治疗无效是指CD19-CAR-T细胞治疗后第28天骨髓检查微小残留病(minimal residual disease,MRD)为阳性的患者。随机选择同期应用CD19-CAR-T细胞治疗有效的R/R B-ALL患者46例,CD19-CAR-T细胞治疗有效是指CD19-CAR-T细胞治疗后第28天骨髓检查MRD为阴性的患者。2组患者均符合B-ALL的诊断标准^[6]、均为难治或复发B-ALL,其中复发B-ALL指完全缓解后复发,再化疗至少1个疗程未能获得完全缓解,包括异基因造血干细胞移植后复发B-ALL;难治B-ALL指初治B-ALL患者至少2个疗程化疗未达完全缓解。所有患者ECOG评分为0~3分。

排除标准:总胆红素 $>5 \times \text{ULN}$ (正常值上限),谷草转氨酶和谷丙转氨酶 $>5 \times \text{ULN}$,血清肌酐清除率 $<60 \text{ mL/min}$;移植物抗宿主病 ≥ 2 级或正在接受抗移植物抗宿主病治疗;CD19-CAR-T细胞回输前6周内接受过异体细胞治疗,如供体淋巴细胞回输;接受最近一次抗肿瘤治疗(放化疗、单抗或激素)时间 <1 周;严重中枢神经系统白血病(脑脊液中有肿瘤细胞,但脑脊液白细胞计数 $<0.015 \times 10^9/\text{L}$ 可以入组);颅内高压或意识不清;呼吸衰竭;弥漫性血管内凝血;NYHA分级为Ⅲ级以上者。

1.2 治疗方案

采集患者外周血单个核细胞,进行转染等处理产生CD19-CAR-T细胞,体外培养11~14 d后回输。回输前-5~-3天给予氟达拉滨/环磷酰胺

方案预处理。具体用法:氟达拉滨 30 mg/m^2 第1~3天;环磷酰胺 250 mg/m^2 第1~3天。CD19-CAR-T细胞回输数量为 $1 \times 10^5/\text{kg} \sim 6 \times 10^5/\text{kg}$ 。回输后监测病情变化,及时处理CRS及CAR-T细胞相关脑病综合征。

1.3 实验指标收集

所有患者在进行氟达拉滨和环磷酰胺预处理前及CAR-T细胞回输当天行骨髓细胞形态学及MRD检测。收集CAR-T细胞回输当天以及CAR-T细胞回输后第7天、第14天、第21天和第28天的血常规、CAR-T细胞比例;并收集CD19-CAR-T细胞回输后第28天的骨髓细胞形态学及MRD等疗效指标。血常规检测项目包括白细胞数值、血红蛋白水平、血小板数值、中性粒细胞绝对值、淋巴细胞绝对值、单核细胞绝对值、中性粒细胞百分比、淋巴细胞百分比及单核细胞百分比。

1.4 统计学处理

使用SPSS 20.0软件进行统计分析。计数资料采用 χ^2 检验;计量资料如符合正态分布则采用 t 检验,如不符合正态分布则采用秩和检验等非参数检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2组临床特征比较

MRD阴性组和MRD阳性组患者间性别、年龄、复杂染色体比例、氟达拉滨和环磷酰胺预处理前的骨髓原始细胞数等比较,差异均无统计学意义;而2组CD19-CAR-T细胞回输当天的骨髓原始细胞数和MRD水平比较,差异均有统计学意义($P < 0.05$);2组的CD19-CAR-T细胞峰值和CRS发生率比较,差异均无统计学意义,见表1。

表1 2组患者临床特征比较

临床特征	MRD 阴性组(46例)	MRD 阳性组(38例)	P
年龄/岁	17(2~53)	21(1~56)	0.289
男:女/例	28:18	22:16	0.826
复杂染色体/%	43.6	48.2	0.292
预处理前骨髓原始细胞数/%	32.1(9.8~91.0)	48.0(18.0~88.0)	0.186
CAR-T细胞回输当天骨髓原始细胞数/%	5(0~96)	52(0~98)	0.017
CAR-T细胞回输当天MRD水平/%	1(0~83)	29(0~84)	0.029
CAR-T细胞峰值/%	22.0(1.0~72.6)	15.0(0~58.8)	0.238
CRS/例(%)	20(43.5)	23(60.5)	0.132

2.2 2组血小板和外周血细胞参数比较

MRD阴性组CD19-CAR-T细胞回输当天、回输后第7天、第14天、第21天的中位血小板数值明显高于MRD阳性组,2组比较差异有统计学意义($P < 0.05$);而2组CD19-CAR-T细胞回输后第28天的血小板数值比较,差异无统计学意义。MRD阴性组CD19-CAR-T细胞回输当天的白细

胞数值、血红蛋白水平、中性粒细胞数值明显高于MRD阳性组,2组比较差异均有统计学意义($P < 0.05$);而2组CD19-CAR-T细胞回输后第7天、第14天、第21天和第28天的白细胞数值、血红蛋白水平、中性粒细胞数值比较,差异均无统计学意义,见表2。

表 2 2 组患者外周血细胞参数比较

组别	MRD 阴性组(46 例)	MRD 阳性组(38 例)	P
不同时点血小板数值/($\times 10^9 \cdot L^{-1}$)			
CAR-T 细胞回输当天	109.0(17.1~386.3)	31.5(2.3~407.0)	0.006
CAR-T 细胞回输第 7 天	57.0(7.0~250.0)	24.0(4.0~394.0)	0.002
CAR-T 细胞回输第 14 天	83.7(0.3~542.2)	18.0(2.8~303.2)	0.006
CAR-T 细胞回输第 21 天	35.0(8.0~311.0)	18.0(2.0~278.0)	0.047
CAR-T 细胞回输第 28 天	76.2(6.3~295.8)	51.7(3.0~176.6)	0.226
不同时点白细胞数值/($\times 10^9 \cdot L^{-1}$)			
CAR-T 细胞回输当天	1.2(0.1~4.3)	0.7(0~3.0)	0.011
CAR-T 细胞回输第 7 天	3.1(0~64.0)	1.0(0.1~5.0)	0.422
CAR-T 细胞回输第 14 天	1.5(0~7.3)	1.3(0~4.5)	0.736
CAR-T 细胞回输第 21 天	2.0(0~19.4)	3.5(0~31.6)	0.873
CAR-T 细胞回输第 28 天	1.2(0~4.6)	2.2(0~10.0)	0.560
不同时点血红蛋白水平/($g \cdot L^{-1}$)			
CAR-T 细胞回输当天	93.3(49.0~134.0)	82.7(41.0~119.0)	0.021
CAR-T 细胞回输第 7 天	84.9(28.0~123.3)	78.3(52.0~105.0)	0.102
CAR-T 细胞回输第 14 天	85.3(0~122.0)	82.5(53.0~130.0)	0.365
CAR-T 细胞回输第 21 天	80.0(9.6~120.0)	81.2(54.9~115.4)	0.972
CAR-T 细胞回输第 28 天	83.6(75.0~133.0)	79.1(59.0~121.0)	0.461
不同时点中性粒细胞数值/($\times 10^9 \cdot L^{-1}$)			
CAR-T 细胞回输当天	1.4(0~19.2)	0.5(0~2.6)	0.004
CAR-T 细胞回输第 7 天	0.4(0~2.9)	0.4(0~3.1)	0.117
CAR-T 细胞回输第 14 天	0.9(0~18.3)	0.6(0~2.3)	0.397
CAR-T 细胞回输第 21 天	0.7(0~3.3)	1.1(0~7.5)	0.378
CAR-T 细胞回输第 28 天	1.3(0~18.8)	0.7(0~5.6)	0.226

3 讨论

CD19-CAR-T 细胞治疗 R/R B-ALL 的疗效确切^[7],有助于造血的快速恢复。但 CAR-T 细胞治疗过程中伴有大量细胞因子的释放,部分患者出现 CRS 等现象,这些因素是否影响造血的恢复尚不清楚。血小板数值变化反映骨髓造血,本文研究显示血小板数值与 CAR-T 细胞疗效呈正相关。

本研究中 CD19-CAR-T 细胞回输当天以及回输后第 7 天、第 14 天和第 21 天的血小板数值,在 MRD 阴性组明显高于 MRD 阳性组,造成此差异的原因可能是 MRD 阴性组患者中 CD19-CAR-T 细胞对白血病细胞清除速度快,因而正常造血功能恢复快速,表现为血小板数值升高。ALL 化疗后血小板数值的上升,尤其是血小板的上升速度,反映正常骨髓造血的恢复,且与 MRD 相一致^[8-10]。CD19-CAR-T 细胞治疗 ALL 仅针对白血病细胞进行杀伤,正常造血细胞不受伤害^[11]。由此可见 CAR-T 细胞治疗与化疗相同,血小板数值也反映 CAR-T 细胞对白血病细胞的杀伤效果,与 CAR-T 细胞的疗效呈正相关。

MRD 阴性组血小板数值在 CD19-CAR-T 细胞回输当天最高,且 MRD 阴性组和 MRD 阳性组间血小板数值的差异在该天也最大,而不是出现在 CD19-CAR-T 细胞回输后第 7 天、第 14 天和第

21 天。结合 CAR-T 细胞回输当天 MRD 阴性组的中性粒细胞数值也明显高于 MRD 阳性组,提示 CAR-T 细胞回输当天 MRD 阴性组的造血功能优于 MRD 阳性组。本研究中 MRD 阴性组 CAR-T 细胞回输当天骨髓原始细胞数和 MRD 均明显低于 MRD 阳性组,而 2 组患者在预处理前骨髓原始细胞数及 MRD 比较差异无统计学意义,说明 CD19-CAR-T 细胞回输当天 MRD 阴性组的造血恢复是由于白血病细胞对造血的抑制作用减弱或消失所致,机制为 MRD 阴性组对预处理方案敏感,白血病细胞明显减少,对造血的抑制作用减弱,因而造血恢复快速。据此可以进一步推断在 CAR-T 细胞杀伤白血病效力的前提下,白血病负荷的减少也就预示着 CAR-T 细胞治疗的成功。所以 CAR-T 细胞回输当天的血小板数值可以预测 CAR-T 细胞治疗的疗效。至于 CD19-CAR-T 细胞回输后第 7 天、第 14 天和第 21 天血小板数值反而下降的机制可能与 CAR-T 细胞治疗中释放的细胞因子相关,值得进一步研究。

总之,本研究显示血小板数值和 CAR-T 细胞的疗效呈正相关,尤其是 CAR-T 细胞回输当天的血小板数值可以预测 CAR-T 细胞的疗效。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

(下转第 679 页)

- [4] Stein EM, DiNardo CD, Pollyea DA, et al. Enasidenib in mutant IDH2 relapsed or refractory acute myeloid leukemia[J]. *Blood*, 2017, 130(6):722-731.
- [5] Patel JP, Gönen M, Figueroa ME, et al. Prognostic relevance of integrated genetic profiling in acute myeloid leukemia[J]. *N Engl J Med*, 2012, 366(12):1079-1089.
- [6] Green CL, Evans CM, Zhao L, et al. The prognostic significance of IDH2 mutations in AML depends on the location of the mutation[J]. *Blood*, 2011, 118(2):409-412.
- [7] Dang L, Yen K, Attar EC. IDH mutations in cancer and progress toward development of targeted therapeutics[J]. *Ann Oncol*, 2016, 27(4):599-608.
- [8] Issa GC, DiNardo CD. Acute myeloid leukemia with IDH1 and IDH2 mutations:2021 treatment algorithm [J]. *Blood Cancer J*, 2021, 11(6):107.
- [9] Janin M, Mylonas E, Saada V, et al. Serum 2-hydroxyglutarate production in IDH1- and IDH2-mutated de novo acute myeloid leukemia; a study by the Acute Leukemia French Association group[J]. *J Clin Oncol*, 2014, 32(4):297-305.
- [10] 中华医学会血液学分会白血病淋巴瘤学组. 中国复发性难治性急性髓系白血病诊疗指南(2021年版)[J]. *中华血液学杂志*, 2021, 42(8):624-627.
- [11] Yao K, Liu H, Yin J, et al. Synthetic lethality and synergistic effect: the effective strategies for therapy of IDH-mutated cancers [J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2021, 40(1):263.

(收稿日期:2022-06-01)

(本文编辑:师菲)

(上接第 676 页)

参考文献

- [1] Maude SL, Laetsch TW, Buechner J, et al. Tisagenlecleucel in Children and Young Adults with B-Cell Lymphoblastic Leukemia[J]. *N Engl J Med*, 2018, 378(5):439-448.
- [2] Maus MV. CD19 CAR T cells for adults with relapsed or refractory acute lymphoblastic leukaemia[J]. *Lancet*, 2021, 398(10299):466-467.
- [3] 赵艳丽, 陆佩华. CAR-T 细胞治疗在急性 B 细胞淋巴细胞白血病异基因造血干细胞移植中的应用[J]. *临床血液学杂志*, 2021, 34(9):603-607.
- [4] 董斐斐, 傅维佳, 秦永文, 等. 嵌合抗原受体 T 细胞治疗的心血管毒性[J]. *临床心血管病杂志*, 2020, 36(1):83-85.
- [5] 茆诗源, 马瑞聪, 聂山林, 等. CART 细胞治疗患者住院期间心血管不良事件发生的危险因素分析[J]. *临床心血管病杂志*, 2021, 37(12):1106-1111.
- [6] Malard F, Mohty M. Acute lymphoblastic leukaemia [J]. *Lancet*, 2020, 395(10230):1146-1162.
- [7] Park JH, Rivière 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.
- [8] Zeidler L, Zimmermann M, Mörücke A, et al. Low platelet counts after induction therapy for childhood acute lymphoblastic leukemia are strongly associated with poor early response to treatment as measured by minimal residual disease and are prognostic for treatment outcome[J]. *Haematologica*, 2012, 97(3):402-409.
- [9] Wang Y, Zhang G, Ye L, et al. Clinical value of the quantitation of average daily platelet increase during the recovery period in childhood acute lymphoblastic leukaemia[J]. *Platelets*, 2019, 30(7):923-926.
- [10] Dai Q, Shi R, Zhang G, et al. Combined use of peripheral blood blast count and platelet count during and after induction therapy to predict prognosis in children with acute lymphoblastic leukemia[J]. *Medicine(Baltimore)*, 2021, 100(15):e25548.
- [11] Faude S, Wei J, Muralidharan K, et al. Absolute lymphocyte count proliferation kinetics after CAR T-cell infusion impact response and relapse[J]. *Blood Adv*, 2021, 5(8):2128-2136.

(收稿日期:2022-01-16)

(本文编辑:段炼)