

嵌合抗原受体 T 细胞免疫疗法相关神经毒性研究进展

陈伟 侯淑玲 陈潘 党雪萍

山西医科大学第三医院(山西医学科学院/山西白求恩医院/同济山西医院)肿瘤内科, 太原 030032

通信作者:侯淑玲,Email: 13834134457@139.com

【摘要】 免疫效应细胞相关神经毒性综合征(ICANS)是嵌合抗原受体 T 细胞(CAR-T)免疫疗法常见的不良反应,其发生机制主要与大脑壁细胞破坏、细胞因子水平升高、自然杀伤细胞介导的炎症作用以及内皮细胞激活有关。ICANS 的临床表现主要为失语、震颤、书写困难、嗜睡、癫痫,严重者可出现窒息、昏迷或脑水肿,甚至危及生命。影响 ICANS 的因素包括年龄、CAR-T 的扩增峰值、产品种类和疾病类型等。美国血液与骨髓移植学会推荐对轻度 ICANS 患者给予对症支持治疗,严重者可以采用激素冲击治疗。

【关键词】 免疫疗法; 嵌合抗原受体; 神经毒性综合征

DOI: 10.3760/cma.j.cn114015-20210726-00826

Research progress on neurotoxicity related to chimeric antigen receptor T cell immunotherapy

Chen Wei, Hou Shuling, Chen Pan, Dang Xueping

Department of Oncology, the Third Hospital of Shanxi Medical University, Shanxi Academy of Medical Sciences, Shanxi Bethune Hospital, Tongji Shanxi Hospital, Taiyuan 030032, China

Corresponding author: Hou Shuling, Email: 13834134457@139.com

【Abstract】 Immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome (ICANS) is a common adverse reaction of chimeric antigen receptor T-cell (CAR-T) immunotherapy. Its mechanism is mainly related to the destruction of brain mural cells, increase of cytokine level, the inflammation mediated by natural killer cells, and the activation of endothelial cells. The main clinical manifestations of ICANS are aphasia, tremor, dysgraphia, drowsiness, and epilepsy. In severe cases, asphyxia, coma, or brain edema may occur, and sometimes it is even life-threatening. The factors affecting ICANS include age, peak value of CAR-T amplification, product type, and disease type, etc. American Society for Blood and Marrow Transplantation recommends symptomatic and supportive treatments for mild ICANS and hormonal shock therapy for severe cases.

【Key words】 Immunotherapy; Chimeric antigen receptor; Neurotoxicity syndromes

DOI: 10.3760/cma.j.cn114015-20210726-00826

嵌合抗原受体 T 细胞(chimeric antigen receptor T-cell, CAR-T)免疫疗法是目前治疗急性白血病和非霍奇金淋巴瘤的一项新疗法,其原理是利用细胞基因技术在患者的 T 细胞上添加嵌合抗原受体(chimeric antigen receptor, CAR),经 CAR 修饰的自体 T 细胞进入体内后无需人类白细胞抗原参与即可特异性识别并杀死肿瘤细胞,从而有效改善患者预后^[1]。目前国外已上市的 CAR-T 产品有 5 种,分别为 Lisocabtagene Maraleucel (Liso-cel), Brexucabtagene Autoleucel (Tecartus), Axicabtagene Ciloleucel

(Yescarta), Tisagenlecleucel (Kymriah)和 Idecabtagene-vicleucel (Abecma),前 4 种靶点均为 CD19,最后 1 种靶点为 BCMA^[2]。我国首款以 CD19 为靶点的 CAR-T 产品为 2021 年 6 月获批上市的阿基仑赛注射液。但接受 CAR-T 免疫疗法治疗的患者会出现诸多不良反应,如细胞因子释放综合征(cytokine release syndrome, CRS)、免疫效应细胞相关神经毒性综合征(immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome, ICANS)、噬血细胞综合征、持续血小板或白细胞减少和低免疫球蛋白血症等^[3-5]。在

CAR-T 免疫疗法的临床试验中, ICANS 发生率为 21%~66%^[6]。ICANS 的主要临床表现为失语、震颤、书写困难、嗜睡、癫痫等, 严重者可出现窒息、昏迷、脑出血或脑水肿而危及生命^[7-8]。对 ICANS 有较为全面的了解有助于 CAR-T 免疫疗法的安全应用, 为此我们收集近年国内外相关文献, 对 ICANS 的发生机制、临床表现、影响因素和治疗进展进行了综述。

1 ICANS 的发生机制

1.1 大脑壁细胞破坏

Parker 等^[9]的单细胞 RNA 测序结果显示, 被认为是 B 细胞特异性表面抗原的 CD19 在人类大脑壁细胞 (brain mural cells) 中也有表达。壁细胞包裹在血管周围, 是神经血管单元 (neurovascular unit, NVU) 的重要组成部分, 对于维持血脑屏障的完整性至关重要。以 CD19 为靶点的 CAR-T 免疫疗法作用于肿瘤细胞的同时也作用于壁细胞, 对血脑屏障的破坏可能是该疗法导致神经毒性的机制之一。

1.2 细胞因子水平升高

血液中白细胞介素 1 (interleukin-1, IL-1)、IL-6、IL-15、肿瘤坏死因子 (tumor necrosis factor, TNF) α 、干扰素 (interferon, IFN) γ 水平与 ICANS 的严重程度呈正相关, 这些细胞因子可能促进了 ICANS 的发生和发展^[10]。Santomasso 等^[11]的 I 期临床试验结果显示, 53 例接受 CD19 特异性 19-28z CAR-T 输注治疗的 53 例成年急性淋巴细胞白血病 (acute lymphoblastic leukemia, ALL) 患者中 33 例 (62.3%) 出现神经毒性反应 (1、2、3、4 级者分别为 9、2、19、3 例), 出现严重神经毒性反应 (≥ 3 级) 的患者脑脊液中单核细胞趋化蛋白 (monocyte chemoattractant protein, MCP) 1、IL-6、IL-8、干扰素诱导蛋白 (interferon-inducible protein, IP) 10、IFN $\alpha 2$ 、IFN γ 和 TNF α 等细胞因子水平升高。MCP1 是巨噬细胞、小胶质细胞、活化的星形胶质细胞和内皮细胞产生的一种趋化因子, MCP1、IP10、IL-6 和 IL-8 浓度升高激活了小胶质细胞、巨噬细胞或星形胶质细胞, 产生和分泌大量喹啉酸 (quinolinic acid, QA), QA 可以改变血脑屏障的通透性, 又可以诱导星形胶质细胞产生更多的 TNF α 、IL-6 和 MCP1, 进一步破坏血脑屏障的完整性^[12]。

1.3 自然杀伤细胞介导的炎症作用

Gofshteyn 等^[13]的临床研究结果显示, 应用 Kymriah 治疗后出现神经毒性反应的儿童和青少年 ALL 患者血清 IL-2、IL-15 水平升高, 这两种细胞因子能促进自然杀伤细胞活化、增殖, 而自然杀伤细

胞被激活可能会改变中枢神经系统免疫稳态, 导致小胶质细胞激活, 活化的小胶质细胞主要作用之一是调节中枢固有免疫, 启动炎症反应。在大脑中, 这种炎症反应是一种保护中枢神经系统的基本反应, 然而, 不受控制或长期的神经炎症可能导致神经元损伤, 从而导致神经毒性^[14]。

1.4 内皮细胞激活

Gauthier 和 Turtle^[15]报道, 在 1 例因严重 ICANS 死亡患者的尸检数据中发现了内皮细胞激活的证据, 内皮细胞的激活导致脑血管的破坏因而出现多灶性出血。由于这种现象发生在严重且致命的 ICANS 患者身上, 因此尚不清楚这是否为大多数轻度且可逆的神经毒性的发生机制。

2 ICANS 的临床表现

ICANS 的临床表现主要为失语、震颤、书写困难、谵妄、嗜睡、癫痫, 严重者可出现窒息、昏迷或脑水肿, 甚至危及生命^[16]。言语困难是 ICANS 早期的显著特征, 表现为找词困难、语言释义错误、说话吞吞吐吐和书写能力下降, 严重者可发展为完全性失语。与其他症状相比, 言语困难是 ICANS 比较特殊的症状, 其发生机制尚不清楚, 与影像学改变、癫痫活动及脑脊液异常均无明显相关性。有假说认为细胞因子/趋化因子受体在大脑不同解剖区域分布的不同, 导致特定区域对 CAR-T 激活相关细胞因子/趋化因子更加敏感, 或血脑屏障的破坏可能引起大脑皮层去极化, 从而导致言语困难^[17]。

3 ICANS 的影响因素

3.1 CAR-T 细胞的扩增峰值

Park 等^[18]的 I 期临床试验中, 接受 CD19 特异性 19-28z CAR-T 输注治疗的 53 例复发 ALL 患者中 22 例发生了严重 ICANS (3 级及以上), 其余为 0~2 级 ICANS 患者, 结果显示发生严重 ICANS 者 CAR-T 扩增峰值较 0~2 级 ICANS 者高, 差异有统计学意义 ($P < 0.001$)。

3.2 产品种类及肿瘤类型

目前上市的 CAR-T 产品由单链可变片段 (single-chain variable fragment, scFV) 组成的抗原结合区、CD3 ζ 信号链的胞内信号阈以及共刺激结构阈 (CD28、4-1BB) 构成^[19], Tecartus 和 Yescarta 的共刺激结构域为 CD28, Kymriah、Abecma 以及 Liso-cel 的共刺激结构域为 4-1BB。与含有 4-1BB 共刺激结构域的产品相比, 含有 CD28 共刺激结构域的产品严重神经毒性发生率更高^[20]。肿瘤类型可能与 ICANS 的发生相关, ALL 患儿接受 CAR-T 免疫治疗

后发生的神经毒性反应似乎比淋巴瘤成人患者更严重^[4],但是有待进一步验证。

3.3 细胞因子释放综合征

Turtal 等^[21]的研究结果显示,应用 CAR-T 治疗的 30 例 ALL 患者中 15 例出现 ICANS,均合并 CRS。Gust 等^[19]的研究结果显示,在接受 CAR-T 治疗的 133 例患者(B 细胞 ALL 47 例、非霍奇金淋巴瘤 62 例、慢性淋巴细胞白血病 24 例)中有 53 例发生了 ICANS,其中 48 例(91%)合并 CRS 者中 28 例(58%)为严重 ICANS,5 例(9%)未合并 CRS 者均为轻度 ICANS。

3.4 年龄

Gofshteyn 等^[13]的研究发现,在接受 CAR-T 免疫治疗的 51 例儿童和青少年(4~22 岁)ALL 患者中,有 23 例(45.1%)发生 ICANS,未出现脑水肿和致死病例。Gust 等^[19]研究结果显示,133 例成人患者中有 53 例(39.8%)发生了 ICANS,其中 5 例(9.4%)发生脑水肿。与 Gust 等^[19]的研究结果相比,儿童和青少年危及生命 ICANS 的发生率低于成人。另外,在 Gofshteyn 等^[13]的研究中,51 例儿童和青少年组中有 6 例(11.8%)出现失语症^[13],也低于成年患者语言障碍的发生率(34%, 18/53)^[19]。Gofshteyn 等^[13]认为上述差异可能是由于不同 CAR-T 产品对不同年龄患者所致 ICANS 的严重程度不同。因此必须研究每个 CAR-T 产品的年龄特异性流行病学和神经毒性发生机制。

4 治疗

根据美国血液与骨髓移植学会(American Society for Blood and Marrow Transplantation, ASBMT)分级系统,ICANS 分为 5 级^[7]。1 级,免疫效应细胞相关脑病(immune effector cell-associated encephalopathy, ICE)评分 7~9 分,意识水平低下但可自发转醒;无癫痫发作、运动无力、颅内压升高及脑水肿。2 级,ICE 评分 3~6 分,意识水平低下需声音唤醒;无癫痫发作、运动无力、颅内压升高及脑水肿。3 级,ICE 评分 0~2 分,意识水平低下需触觉刺激唤醒;存在通过干预可解决的局灶性或广泛性癫痫发作或心电图显示非惊厥性发作;无运动无力;神经影像学检查提示脑水肿。4 级,ICE 评分 0 分,患者需反复强烈触觉刺激唤醒或处于昏迷状态;癫痫发作持续 5 min 以上或 2 次癫痫发作之间中枢神经系统功能未恢复至正常基线;运动无力(如偏瘫或截瘫);神经影像学检查提示弥漫性脑水肿;存在去脑或去皮质状态,或颅神经 VI 麻痹,或视乳头水肿,或库欣三联

征。5 级,排除其他原因,由 ICANS 导致的死亡。如果出现失语症但患者清醒,ICE 评分 0 分,归类为 ICANS 3 级;如果患者无法唤醒且无法进行 ICE 评估,则归类为 4 级。

ICANS 的治疗根据分级而有所不同。1 级 ICANS,禁食禁水和营养支持。1 级 ICANS 合并 CRS 和 2 级 ICANS,可用托珠单抗(8 mg/kg,静脉给药>1 h)或塞妥昔单抗(11 mg/kg,静脉给药>1 h),若无效或疗效差,应给予糖皮质激素(激素),如地塞米松 10 mg/(kg·6 h)或甲泼尼龙 1 mg/(kg·12 h)。3 级 ICANS,建议将患者转至重症监护室进一步治疗并予以激素(剂量同上,待患者病情好转至 1 级后,逐渐减少剂量)。4 级 ICANS,给予大剂量激素(甲泼尼龙 1 g/d,连续 3 d,然后逐渐减少剂量,疗程为 9 d)。此外,ICANS 患者伴癫痫发作时采用激素联合左乙拉西坦(500~1 000 mg/12 h)治疗;伴颅内压升高时采用激素联合乙酰唑胺(250~1 000 mg/12 h)治疗;合并脑水肿时采用大剂量激素联合降颅压[甘露醇初始剂量(0.5~1.0)g/(kg·6 h),维持剂量(0.25~1.00)g/(kg·6 h)]治疗^[3, 22]。

Brudno 等^[23]首选激素而非托珠单抗作为治疗神经毒性的药物,除非合并 CRS。Santomasso 等^[24]认为托珠单抗会增加神经毒性的发生率和严重程度,因此不推荐用于孤立性神经毒性。并不是所有 ICANS 患者对糖皮质激素都有反应,在这种情况下,可考虑应用阿达木单抗或塞妥昔单抗。已证明在动物模型中早期应用阿达木单抗可有效预防 CRS 和 ICANS^[10]。然而,这 2 种药物的使用经验仅限于案例研究和临床前评估,没有明确的证据。对于那些对大剂量激素无反应的患者,进一步的治疗建议目前尚无共识。静脉注射免疫球蛋白被认为是 ICANS 的免疫调节策略,但数据有限。Neill 等^[17]的研究发现,静脉注射免疫球蛋白联合糖皮质激素与单用激素相比,在治疗 ICANS 方面没有明显的优势。

另外,Sterner 等^[25]的小鼠实验研究结果显示,用仑兹鲁单抗(lenzilumab)中和粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子不仅可以防止 CRS 的发展,而且可以显著降低神经毒性的严重程度,并可提高 CRA-T 的疗效,但还需要大量的临床研究来证实。

Taraseviciute 等^[26]提出改善 ICANS 的替代策略,包括:(1)通过那他珠单抗(natalizumab,一种抗 $\alpha 4$ 整合素抗体)阻断 CAR-T 和非 CAR-T 向中枢的转移。(2)通过 CAR 工程方法调节 T 细胞的细胞因子产生。(3)通过靶向活化的内皮细胞或小胶质细

胞来耗尽中枢神经系统细胞因子产生的来源,但目前还缺乏实验数据证明。

5 结语

ICANS 是 CRA-T 免疫治疗后常见的不良反应,尽管可以自愈,但仍有一部分患者会因严重的神经毒性而死亡,因此对其早期监测和管理是必要的。考虑到临床试验中可用的 CAR-T 产品之间毒性特征存在差异,统一的分级和管理指南可能难以实施,因此需要从多个方面寻找新的策略来减轻这些 CAR-T 产品的毒性,而不损害治疗的效果。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 许苗. CAR-T 免疫疗法所致细胞因子释放和神经毒性综合征的诊疗研究进展[J]. 中国肿瘤生物治疗杂志, 2021, 28(6): 629-635. DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2021.06.012.
Xu M. Research progress on the diagnosis and treatment of CAR-T immunotherapy-induced cytokine release and neurotoxic syndrome[J]. Chin J Cancer Biother, 2021, 28(6): 629-635. DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2021.06.012.
- [2] 李伟, 覃胡莉, 丁锦希, 等. CAR-T 产品医保准入风险分担协议的国际经验及启示[J]. 中国药房, 2021, 32(24): 2957-2962. DOI: 10.6039/j.issn.1001-0408.2021.24.03.
Li W, Qin HL, Ding JX, et al. Inspiration from international experience on risk sharing agreements of medical insurance access for CAR-T products[J]. China Pharmacy, 2021, 32(24): 2957-2962. DOI: 10.6039/j.issn.1001-0408.2021.24.03.
- [3] 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. DOI: 10.1038/nrclinonc.2017.148.
- [4] Neelapu SS. Managing the toxicities of CAR T-cell therapy[J]. Hematol Oncol, 2019, 37 Suppl 1: 48-52. DOI: 10.1002/hon.2595.
- [5] Brudno JN, Kochenderfer JN. Recent advances in CAR T-cell toxicity: mechanisms, manifestations and management[J]. Blood Rev, 2019, 34: 45-55. DOI: 10.1016/j.blre.2018.11.002.
- [6] Rivera AM, May S, Lei M, et al. CAR T-cell-associated neurotoxicity: current management and emerging treatment strategies[J]. Crit Care Nurs Q, 2020, 43(2): 191-204. DOI: 10.1097/CNQ.0000000000000302.
- [7] Lee DW, Santomaso 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. DOI: 10.1016/j.bbmt.2018.12.758.
- [8] Belin C, Devic P, Aygnac X, et al. Description of neurotoxicity in a series of patients treated with CAR T-cell therapy[J]. Sci Rep, 2020, 10(1): 18997. DOI: 10.1038/s41598-020-76055-9.
- [9] Parker KR, Migliorini D, Perkey E, et al. Single-cell analyses identify brain mural cells expressing CD19 as potential off-tumor targets for CAR-T immunotherapies[J]. Cell, 2020, 183(1): 126-142.e17. DOI: 10.1016/j.cell.2020.08.022.
- [10] Miao L, Zhang Z, Ren Z, et al. Reactions related to CAR-T cell therapy[J]. Front Immunol, 2021, 12: 663201. DOI: 10.3389/fimmu.2021.663201.
- [11] Santomaso BD, Park JH, Salloum D, et al. Clinical and biological correlates of neurotoxicity associated with CAR T-cell therapy in patients with B-cell acute lymphoblastic leukemia [J]. Cancer Discov, 2018, 8(8): 958-971. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-17-1319.
- [12] Singh AK, McGuirk JP. CAR T cells: continuation in a revolution of immunotherapy[J]. Lancet Oncol, 2020, 21(3): e168-e178. DOI: 10.1016/S1470-2045(19)30823-X.
- [13] Gofshteyn JS, Shaw PA, Teachey DT, et al. Neurotoxicity after CTL019 in a pediatric and young adult cohort[J]. Ann Neurol, 2018, 84(4): 537-546. DOI: 10.1002/ana.25315.
- [14] Cherry JD, Olschowka JA, O'Banion MK, et al. Neuroinflammation and M2 microglia: the good, the bad, and the inflamed[J]. J Neuroinflammation, 2014, 11: 98. DOI: 10.1186/1742-2094-11-98.
- [15] Gauthier J, Turtle CJ. Insights into cytokine release syndrome and neurotoxicity after CD19-specific CAR-T cell therapy[J]. Curr Res Transl Med, 2018, 66(2): 50-52. DOI: 10.1016/j.crram.2018.03.003.
- [16] Sheth VS, Gauthier J. Taming the beast: CRS and ICANS after CAR T-cell therapy for ALL[J]. Bone Marrow Transplant, 2021, 56(3): 552-566. DOI: 10.1038/s41409-020-01134-4.
- [17] Neill L, Rees J, Roddie C. Neurotoxicity-CAR T-cell therapy: what the neurologist needs to know[J]. Pract Neurol, 2020, 20(4): 285-293. DOI: 10.1136/practneurol-2020-002550.
- [18] 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. DOI: 10.1056/NEJMoA1709919.
- [19] Gust J, Taraseviciute A, Turtle CJ. Neurotoxicity associated with CD19-targeted CAR-T cell therapies[J]. CNS Drugs, 2018, 32(12): 1091-1101. DOI: 10.1007/s40263-018-0582-9.
- [20] Sermer D, Brentjens R. CAR T-cell therapy: full speed ahead [J]. Hematol Oncol, 2019, 37 Suppl 1: 95-100. DOI: 10.1002/hon.2591.
- [21] 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.
- [22] Schubert ML, Schmitt M, Wang L, et al. Side-effect management of chimeric antigen receptor (CAR) T-cell therapy[J]. Ann Oncol, 2021, 32(1): 34-48. DOI: 10.1016/j.annonc.2020.10.478.
- [23] Brudno JN, Kochenderfer JN. Toxicities of chimeric antigen receptor T cells: recognition and management[J]. Blood, 2016, 127(26): 3321-3330. DOI: 10.1182/blood-2016-04-703751.
- [24] Santomaso B, Bachier C, Westin J, et al. The other side of CAR T-cell therapy: cytokine release syndrome, neurologic toxicity, and financial burden[J]. Am Soc Clin Oncol Educ Book, 2019, 39: 433-444. DOI: 10.1200/EDBK_238691.
- [25] Sterner RM, Sakemura R, Cox MJ, et al. GM-CSF inhibition reduces cytokine release syndrome and neuroinflammation but enhances CAR-T cell function in xenografts[J]. Blood, 2019, 133(7): 697-709. DOI: 10.1182/blood-2018-10-881722.
- [26] Taraseviciute A, Tkachev V, Ponce R, et al. Chimeric antigen receptor T cell-mediated neurotoxicity in non-human primates [J]. Cancer Discovery, 2018. (2018-03-21)[2021-07-01]. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-17-1368. [published online ahead of print].

(收稿日期:2021-07-26)

(本文编辑:孟艳)