

CAR-T 细胞治疗后噬血细胞综合征 2 例 报告并文献复习

喻敏 张倩 孔繁聪 周玉兰 李菲

南昌大学第一附属医院血液科, 江西省血液病临床医学研究中心, 南昌大学淋巴瘤疾病研究所, 南昌 330006

通信作者: 李菲, Email: ndyfy01238@ncu.edu.cn

基金项目: 国家自然科学基金(81960041); 江西省重点研发计划(202003BBGL73199); 江西省自然科学基金(20192BAB215035); 江西省血液病临床医学研究中心(20212BCG74001); 中央引导地方科技发展专项-国家血液系统疾病临床医学研究中心江西分中心(20211ZDG02006)

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2023.05.012

Hemophagocytic lymphohistiocytosis following treatment with CAR-T therapy: two cases reports and literature review

Yu Min, Zhang Qian, Kong Fancong, Zhou Yulan, Li Fei

Department of Hematology, The First Affiliated Hospital of Nanchang University, Institute of Hematology, Academy of Clinical Medicine of Jiangxi Province, Institute of Lymphoma of Nanchang University, Nanchang 330006, China

Corresponding author: Li Fei, Email: ndyfy01238@ncu.edu.cn

嵌合抗原受体 T 细胞(CAR-T)疗法在多种血液系统恶性肿瘤中展现了显著的治疗效果, 多项商品化 CAR-T 产品获批上市, 开拓了肿瘤免疫治疗的新时代^[1-3]。尽管 CAR-T 疗法疗效显著, 其在临床治疗过程中经常伴随不同的不良反应, 噬血细胞性淋巴组织细胞增生症(HLH)/巨噬细胞激活综合征(MAS)是一组病理性免疫激活引起过度炎症反应为特征的临床综合征, 病情凶险, 死亡率高^[4]。据报道, 接受 CAR-T 治疗的小部分患者治疗过程中会出现 HLH, 不及时治疗往往导致快速死亡^[5]。本文主要报道 2 例 CAR-T 治疗引起 HLH 的病例并进行文献复习, 以期增强临床医师对 CAR-T 相关 HLH 的认识, 为临床早期识别和及时治疗提供参考。

病例资料

例 1, 女性, 45 岁。2021 年 1 月诊断费城染色体阳性急性淋巴细胞白血病(Ph⁺ ALL), 根据《中国成人急性淋巴细胞白血病诊断与治疗指南(2016 年版)》^[6], 使用 VICLP(柔红霉素、长春新碱、环磷酰胺、地塞米松、培门冬酶)联合伊马替尼靶向治疗获得完全缓解(CR), 其后进行 CAM(环磷酰胺、阿糖胞苷、硫唑嘌呤)、HD-MTX(大剂量甲氨蝶呤)+L-Asp(培门冬酶)和 IA(伊达比星、阿糖胞苷)方案联合伊马替尼强化巩固治疗, 疗效评估均为 CR。2021 年 7 月复查骨髓细胞学示 ALL 复发, 检出的激酶区突变 p.F359I, 可能跟疾病早期复发进展密切相关。2021 年 8 月患者在本院参加人源化抗

CD19 CAR-T 细胞(二代, 共刺激分子为 4-1BB)输注的临床研究, 单采外周血 T 细胞后予尼洛替尼联合 VCP(环磷酰胺、地塞米松、长春新碱)方案桥接治疗, FC 方案(氟达拉滨+环磷酰胺)清淋化疗前复查骨髓细胞形态学示原始淋巴细胞占 35%, 化疗完成后 2 d 回输 CAR-T 细胞 $1.2 \times 10^6/\text{kg}$ 。回输后 6 h 患者出现发热(38.6°C)、肌肉酸痛等非特异性症状, 给予补液、对乙酰氨基酚口服退热, 次日患者仍持续高热(39.5°C), 缺氧(未吸氧状态学血氧饱和度 90%), 低血压($90/50 \text{ mmHg}$, $1 \text{ mmHg} = 0.133 \text{ kPa}$)和双下肢水肿, CRP(108 mg/L)、铁蛋白(SF, $2\,208 \mu\text{g/L}$)和细胞因子($\text{IFN-}\gamma$ 、 $\text{TNF-}\alpha$ 、 IL-6)显著升高, 考虑 III 级细胞因子释放综合征(CRS), 先后予 3 次托珠单抗(8 mg/kg)和地塞米松($10 \text{ mg/d} \times 3 \text{ d}$)处理, 患者体温逐渐下降至正常, 缺氧和低血压等症状改善。CAR-T 回输后第 10 天, 患者再次出现持续性高热(39.5°C)伴肝功能损伤($\text{ALT } 450 \text{ U/L}$ 、 $\text{AST } 560 \text{ U/L}$), 高甘油三酯血症(5.6 mg/L), SF 上升至 $11\,078 \mu\text{g/L}$, IL-6 上升至 936.1 ng/L , sCD25 上升至 $10\,650 \text{ U/ml}$, 纤维蛋白原下降至 0.8 g/L , WBC 与 PLT 显著降低, 骨髓可见噬血现象, 诊断继发性 HLH, 在继续使用托珠单抗拮抗 IL-6 基础上增加地塞米松剂量(10 mg 每 12 h 1 次), 48 h 后患者仍有发热, SF 最高上升至 $227\,070 \mu\text{g/L}$, 继续增加地塞米松剂量(10 mg 每 6 h 1 次, 3 d), 联合芦可替尼(10 mg 每 12 h 1 次, 7 d), 同时予抗感染、成分输血和护肝等治疗, 1 周余后患者 HLH 指标显

著好转,WBC进行性升高,外周血出现幼稚细胞,复查骨髓判断疾病未缓解,最终因疾病进展死亡。

例2,男性,35岁。2018年2月因腹腔包块就诊,诊断“B细胞非霍奇金淋巴瘤”,先后行利妥昔单抗联合HyperCVAD(环磷酰胺、长春新碱、多柔比星、地塞米松、甲氨蝶呤、阿糖胞苷)、CODOX(环磷酰胺、长春新碱、多柔比星、阿糖胞苷)等方案化疗,期间行骨髓鞘内注药预防中枢神经系统浸润,总体治疗过程顺利。患者结束4个疗程化疗后不久出现多处皮肤散在包块,经穿刺活检确诊疾病复发进展,2018年8月患者在本院参加抗CD19 CAR-T细胞(二代,共刺激分子为4-1BB)输注的临床研究。2018年9月19日回输CD19 CAR-T细胞 $2 \times 10^6/\text{kg}$,回输后第1~6天持续发热,体温进行性升高伴全身水肿,窦性心动过速(每分140次),呼吸急促(每分35次),对乙酰氨基酚无法使体温降至正常,细胞因子显著升高,合并心功能不全、消化道出血、代谢性酸中毒、凝血功能异常等严重并发症,考虑为Ⅳ级CRS,予6次托珠单抗(8 mg/kg)、地塞米松(10 mg 每12 h 1次,4 d)和血浆置换清除炎症因子等治疗,症状较前缓解,皮肤包块明显消退,彩超提示腹部包块较前显著缩小,判断治疗有效。CAR-T回输后2周,患者再次出现持续性高热伴嗜睡、反应迟钝,癫痫发作1次(给予抗癫痫和降颅压处理后症状稍缓解),复查细胞因子水平极度升高,IL-6达1 200 ng/L,sCD25达120 000 U/ml,考虑CRS合并神经毒性,在继续使用托珠单抗(8 mg/kg)基础上联合地塞米松(15 mg 每12 h 1次),患者症状仍进行性恶化,细胞因子水平极度升高,SF高达18 000 $\mu\text{g/L}$,结合血象明显低下、肾功能损害、低纤维蛋白原、高甘油三酯血症等表现,符合继发性HLH诊断标准,在接受HLH治疗前因神经症状进行性恶化死亡。

讨论及文献复习

CRS是CAR-T最常见的严重不良反应之一,中重度CRS临床表现和实验室检查与HLH极为相似,使得在CRS背景下HLH的诊断难度增加,截然划分二者十分困难。Kim等^[7]使用HLH-2004和H-score对复发难治大B细胞淋巴瘤CAR-T治疗后继发HLH的患者进行评价,发现传统上述标准特异性存在明显不足,无法将HLH从CRS中区分。有学者认为大部分中度CRS患者即能符合经典HLH-2004标准,HLH指标往往随CRS缓解而恢复,因此没有必要专门制定CAR-T治疗相关HLH诊断标准。MD Anderson癌症中心Neelapu等^[8]认为CAR-T相关HLH是较CRS更高级别系统性炎症反应,治疗需要更积极的免疫抑制,重新定义诊断标准有助于筛选这部分患者进行迅速干预,降低死亡率。他们制定了CAR-T治疗相关HLH诊断的新标准,CRS期间出现SF $> 10\,000\,\mu\text{g/L}$,同时合并 ≥ 3 级的器官毒性(肝、肾、肺),骨髓或其他器官中可见噬血现象,则应诊断为CAR-T相关HLH,若合并2个及以上器官毒性,即使骨髓或组织未见噬血现象,诊断仍应成立。根据上述标准,Neelapu等^[9]报道接受CAR-T治疗患者中HLH发生率低至1%。然而,在一项

美国国家癌症研究所Shah教授领衔的抗CD22 CAR-T细胞疗法的Ⅰ期临床研究中观察到,19例(38%)患者可以诊断CAR-T治疗相关HLH(Neelapu标准),揭示了CD22 CAR-T细胞一种独特的毒性特征^[10]。这一现象在CD4/CD8 T细胞选择组更明显,提示T细胞载体的选择和制备工艺等因素十分重要,可以显著影响产品毒副作用。

根据Neelapu标准,本组2例患者均符合CAR-T治疗相关HLH诊断:其中例1从第10天开始SF $> 10\,000\,\mu\text{g/L}$,合并Ⅲ级肝脏毒性,并在第12天进行了骨髓抽吸物中噬血细胞的组织学确认;例2两周后SF $> 10\,000\,\mu\text{g/L}$,伴显著肝肾功能损害。例1 CAR-T治疗期间出现明显HLH表现,复查骨髓示大量原始淋巴细胞,不排除肿瘤进展引起HLH;例2治疗期间皮肤浸润肿块出现明显消退,外周血检测出显著CAR-T扩增高峰,因此该患者HLH应该归因于CAR-T细胞毒性而非恶性肿瘤。如果出现意识障碍、头晕、头痛、癫痫发作等异常症状时,需要考虑HLH中枢神经系统受累可能。例2嗜睡和癫痫表现很难区分CAR-T神经毒性或HLH累及神经系统,积极完善脑脊液检查和头颅影像学等检查可能有助于区分。值得注意的是,Neelapu等^[8]认为CAR-T相关HLH大多发生在CAR-T输注5 d内,常继发于严重未受控制的CRS。然而本组2例患者HLH均发生于输注后近2周,并且跟CRS高峰无明显重叠表现。迟发性HLH并不罕见,Lichtenstein等^[11]回顾性分析了CD22 CAR-T治疗复发难治ALL临床试验数据,发现HLH事件仅在CRS患者中发生且发病延迟,输注前NK细胞亚群计数下降和骨髓T/NK细胞比值升高是CAR-T相关HLH发生的高危因素。NK细胞减少/功能缺陷,导致CAR-T增殖抑制因素减少,CAR-T扩增持续进一步削弱NK细胞计数和功能,二者相互作用形成恶性循环,巨噬细胞显著活化,诱发了HLH,这跟既往认识的HLH发病机制较为一致。穿孔素/颗粒酶是CTL细胞杀伤靶细胞的重要途径,其基因突变或蛋白表达缺陷可引起原发HLH,来自小鼠的研究证实,当CAR-T出现穿孔素缺陷时,小鼠治疗模型重现了经典HLH现象,提示CAR-T细胞功能缺陷会引起免疫应答失控,引起机体持续炎症反应,导致HLH发生^[12]。上述机制均可一定程度解释CAR-T治疗过程中迟发性HLH的发生。

CAR-T治疗相关HLH目前尚无标准治疗方案,临床上多采用托珠单抗和糖皮质激素。关于糖皮质激素的剂量,应当参照高级别CRS的处理,地塞米松10 mg 每6 h 1次或甲泼尼龙1 g/d,必要时继续加大剂量,糖皮质激素使用至症状缓解后快速减量,尽早使用糖皮质激素类药物可以使得高级别炎症反应发生可逆性缓解^[8]。有研究发现,糖皮质激素的剂量、持续时间和使用时机显著影响CAR-T细胞治疗的长期疗效^[13]。然而,ZUMA-1最新队列数据提示,早期/预防性应用糖皮质激素和托珠单抗可以更好管理CRS和神经毒性,并不影响CAR-T在体内的扩增和疗效^[14-15]。如何合理运用糖皮质激素还有待进一步临床研究,最终的目标是保持CAR-T最大疗效的同时防止发生危及生命的炎症反应。

Neelapu 等^[8]建议,除了使用托珠单抗、糖皮质激素及对症治疗,HLH 症状 48 h 内未缓解应使用依托泊苷(75~100 mg/m², 4~7 d 后可重复使用),其可选择性清除激活的 T 细胞并抑制炎症细胞因子产生。但是,目前罕有研究在 CAR-T 相关 HLH 中使用依托泊苷,因其不可避免清除机体 CAR-T 细胞,影响潜在治疗效果。尽管如此,如果 HLH 爆发起病合并多器官功能损害,依托泊苷的应用仍非常必要。HLH 和 CRS 都属于类似的系统性高炎症反应,但 HLH 炎症因子谱广于 CRS,后者以 IL-6 升高为主,常呈暂时性升高,相关症状可通过托珠单抗改善,HLH 通过上述手段很难取得理想效果。IL-1 在系统炎症反应的病理生理学中具有重要作用,在治疗方案中加入抑制 IL-1 的阿纳金拉(Anakina)可能有效控制 CAR-T 相关 HLH^[16-18]。HLH 的高细胞因子血症可降低 CD8⁺ T 细胞的凋亡潜能,导致地塞米松耐药,芦可替尼可恢复 CD8⁺ T 细胞的凋亡潜能,逆转地塞米松耐药^[19]。有研究评估芦可替尼用于 CAR-T 治疗中糖皮质激素耐药的 CRS,患者症状明显缓解, CAR-T 细胞功能未受到影响^[20]。本组例 1 通过芦可替尼控制 HLH,也取得了不错的效果,提示芦可替尼联合地塞米松用于控制 CAR-T 相关 HLH 极具应用前景。此外,IFN- γ 抑制剂(伊帕伐单抗)、CD52 单抗(阿伦单抗)等新药也可能有一定的疗效^[8,21]。药物之间联合使用可能具有协同作用,其理想的药物组合、给药顺序及剂量,以及整体免疫抑制的强度等均值得进一步研究探索。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明 喻敏:分析/解释数据、论文撰写;其他作者:协助研究;李菲:对文章的知识性内容做批评性审阅、指导

参考文献

- [1] June CH, Sadelain M. Chimeric Antigen Receptor Therapy [J]. *N Engl J Med*, 2018, 379 (1):64-73. DOI: 10.1056/NEJMr1706169.
- [2] FDA Approves Second CAR T-cell Therapy [J]. *Cancer Discov*, 2018, 8 (1):5-6. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-NB2017-155.
- [3] First-Ever CAR T-cell Therapy Approved in U.S [J]. *Cancer Discov*, 2017, 7 (10):OF1. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-NB2017-126.
- [4] Kikuchi A, Singh K, Gars E, et al. Pathology updates and diagnostic approaches to haemophagocytic lymphohistiocytosis [J]. *Histopathology*, 2022, 80 (4):616-626. DOI: 10.1111/his.14591.
- [5] Martín-Rojas RM, Gómez-Centurió I, Bailén R, et al. Hemophagocytic lymphohistiocytosis/macrophage activation syndrome (HLH/MAS) following treatment with tisagenlecleucel [J]. *Clin Case Rep*, 2022, 10 (1):e05209. DOI: 10.1002/ccr3.5209.
- [6] 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白血病淋巴瘤学组. 中国成人急性淋巴细胞白血病诊断与治疗指南(2016 年版) [J]. *中华血液学杂志*, 2016, 37 (10): 837-845. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2016.10.002
- [7] Kim DW, Bukhari A, Lutfi F, et al. Low utility of the H-Score and HLH-2004 criteria to identify patients with secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis after CAR-T cell therapy for relapsed/refractory diffuse large B-Cell lymphoma [J]. *Leuk Lymphoma*, 2022, 63 (6):1339-1347. DOI: 10.1080/10428194.2021.2024817.
- [8] 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.
- [9] Neelapu SS, Locke FL, Bartlett NL, et al. Axicabtagene Ciloleucel CAR T-Cell Therapy in Refractory Large B-Cell Lymphoma [J]. *N Engl J Med*, 2017, 377 (26):2531-2544. DOI: 10.1056/NEJMoa1707447.
- [10] Shah NN, Highfill SL, Shalabi H, et al. CD4/CD8 T-Cell Selection Affects Chimeric Antigen Receptor (CAR) T-Cell Potency and Toxicity: Updated Results From a Phase I Anti-CD22 CAR T-Cell Trial [J]. *J Clin Oncol*, 2020, 38 (17):1938-1950. DOI: 10.1200/JCO.19.03279.
- [11] Lichtenstein DA, Schischlik F, Shao L, et al. Characterization of HLH-like manifestations as a CRS variant in patients receiving CD22 CAR T cells [J]. *Blood*, 2021, 138 (24):2469-2484. DOI: 10.1182/blood.2021011898.
- [12] Ishii K, Pouzolles M, Chien CD, et al. Perforin-deficient CAR T cells recapitulate late-onset inflammatory toxicities observed in patients [J]. *J Clin Invest*, 2020, 130 (10):5425-5443. DOI: 10.1172/JCI130059.
- [13] Strati P, Ahmed S, Furqan F, et al. Prognostic impact of corticosteroids on efficacy of chimeric antigen receptor T-cell therapy in large B-cell lymphoma [J]. *Blood*, 2021, 137 (23):3272-3276. DOI: 10.1182/blood.2020008865.
- [14] Topp MS, van Meerten T, Houot R, et al. Earlier corticosteroid use for adverse event management in patients receiving axicabtagene ciloleucel for large B-cell lymphoma [J]. *Br J Haematol*, 2021, 195 (3):388-398. DOI: 10.1111/bjh.17673.
- [15] Oluwole OO, Bouabdallah K, Muñoz J, et al. Prophylactic corticosteroid use in patients receiving axicabtagene ciloleucel for large B-cell lymphoma [J]. *Br J Haematol*, 2021, 194 (4):690-700. DOI: 10.1111/bjh.17527.
- [16] Norelli M, Camisa B, Barbiera G, et al. Monocyte-derived IL-1 and IL-6 are differentially required for cytokine-release syndrome and neurotoxicity due to CAR T cells [J]. *Nat Med*, 2018, 24 (6):739-748. DOI: 10.1038/s41591-018-0036-4.
- [17] Charlesworth J, Wilson S, Qureshi A, et al. Continuous intravenous anakinra for treating severe secondary haemophagocytic lymphohistiocytosis/macrophage activation syndrome in critically ill children [J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2021, 68 (9):e29102. DOI: 10.1002/pbc.29102.
- [18] Diorio C, Vatsayan A, Talleur AC, et al. Anakinra utilization in refractory pediatric CAR T-cell associated toxicities [J]. *Blood Adv*, 2022, 6 (11):3398-3403. DOI: 10.1182/bloodadvances.2022006983.
- [19] Meyer LK, Verbist KC, Albeituni S, et al. JAK/STAT pathway inhibition sensitizes CD8 T cells to dexamethasone-induced apoptosis in hyperinflammation [J]. *Blood*, 2020, 136 (6):657-668. DOI: 10.1182/blood.2020006075.
- [20] Pan J, Deng B, Ling Z, et al. Ruxolitinib mitigates steroid-refractory CRS during CAR T therapy [J]. *J Cell Mol Med*, 2021, 25 (2):1089-1099. DOI: 10.1111/jcmm.16176.
- [21] Merli P, Quintarelli C, Strocchio L, et al. The role of interferon-gamma and its signaling pathway in pediatric hematological disorders [J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2021, 68 (4):e28900. DOI: 10.1002/pbc.28900.

(收稿日期:2022-07-07)

(本文编辑:刘爽)