

供者来源CAR-T细胞治疗异基因造血干细胞移植后复发急性B淋巴细胞白血病的疗效及安全性

卓亚琪¹ 涂三芳¹ 周璇¹ 杨继龙¹ 周丽娟¹ 黄睿¹ 黄宇贤¹ 李梅芳¹ 金波¹

王博¹ 黎诗琦² 袁忠涛² 张丽华² 刘林² 王三斌² 李玉华¹

¹南方医科大学珠江医院血液科, 广州 510280; ²解放军联勤保障部队第九二〇医院血液科, 昆明 650118

通信作者: 李玉华, Email: liyuhua2011gz@163.com

DOI: 10.3760/cma.j.cn121090-20230815-00068

【摘要】 目的 探索供者来源靶向CD19或联合靶向CD22嵌合抗原受体T细胞(CAR-T细胞)治疗异基因造血干细胞移植后复发急性B淋巴细胞白血病(B-ALL)的有效性及安全性。**方法** 回顾性分析2015年9月至2022年12月在南方医科大学珠江医院及解放军联勤保障部队第九二〇医院血液科22例接受供者来源CAR-T细胞治疗的异基因造血干细胞移植后复发的B-ALL患者的有效性和安全性。主要研究终点是总生存(OS), 次要研究终点是无事件生存(EFS)、完全缓解(CR)率、3~4级不良事件。**结果** CAR-T细胞输注后, 18例(81.82%)患者获得CR且微小残留病(MRD)均为阴性。中位随访1037(95% CI 546~1509)d, 中位OS期为287(95% CI 132~441)d, 中位EFS期为212(95% CI 120~303)d, 6个月OS率为67.90%(95% CI 48.30%~84.50%), 6个月EFS率为58.70%(95% CI 37.92%~79.48%), 1年OS率为41.10%(95% CI 19.15%~63.05%), 1年EFS率为34.30%(95% CI 13.92%~54.68%)。3例(13.64%)患者发生≥3级细胞因子释放综合征(CRS), 未发生免疫效应细胞相关神经毒性综合征(ICANS), 2例患者发生急性移植物抗宿主病(aGVHD)(分别为Ⅱ度和Ⅳ度)。**结论** 供者来源CAR-T细胞治疗异基因造血干细胞移植后复发B-ALL是一种安全有效的治疗策略。

【关键词】 供者来源; 嵌合抗原受体; 异基因造血干细胞移植; 急性B淋巴细胞白血病; 复发

基金项目: 国家自然科学基金(82270233、82200246); 国家自然科学基金联合基金重点支持项目(U2001224); 云南省重大科技专项-生物医药专项(202102AA100011)

Safety and efficacy of donor-derived chimeric antigen receptor T-cell therapy in patients with relapsed B-cell acute lymphoblastic leukemia after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation

Zhuo Yaqi¹, Tu Sanfang¹, Zhou Xuan¹, Yang Jilong¹, Zhou Lijuan¹, Huang Rui¹, Huang Yuxian¹, Li Meifang¹, Jin Bo¹, Wang Bo¹, Li Shiqi², Yuan Zhongtao², Zhang Lihua², Liu Lin², Wang Sanbin², Li Yuhua¹

¹Department of Hematology, Zhujiang Hospital, Southern Medical University, Guangzhou 510280, China;

²Department of Hematology, 920th Hospital of Joint Logistics Support Force of PLA, Kunming 650118, China

Corresponding author: Li Yuhua, Email: liyuhua2011gz@163.com

【Abstract】 Objective To investigate the safety and efficacy of donor-derived CD19 + or sequential CD19+ CD22+ chimeric antigen receptor T-cell (CAR-T) therapy in patients with B-cell acute lymphoblastic leukemia (B-ALL) after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT). **Methods** The data of 22 patients with B-ALL who relapsed after allo-HSCT and who underwent donor-derived CAR-T therapy at the Zhujiang Hospital of Southern Medical University and the 920th Hospital of Joint Logistics Support Force of the People's Liberation Army of China from September 2015 to December 2022 were retrospectively analyzed. The primary endpoint was overall survival (OS), and the secondary endpoints were event-free survival (EFS), complete remission (CR) rate, and Grade 3-4 adverse events. **Results** A total of 81.82% (n = 18) of the 22 patients achieved minimal residual disease-negative CR after CAR-T infusion. The median follow-up time was 1037 (95% CI 546 - 1509) days, and the median

OS and EFS were 287 (95% CI 132 – 441) days and 212 (95% CI 120 – 303) days, respectively. The 6-month OS and EFS rates were 67.90% (95% CI 48.30% – 84.50%) and 58.70% (95% CI 37.92% – 79.48%), respectively, and the 1-year OS and EFS rates were 41.10% (95% CI 19.15% – 63.05%) and 34.30% (95% CI 13.92% – 54.68%), respectively. Grade 1 – 2 cytokine release syndrome occurred in 36.36% ($n=8$) of the patients, and grade 3 – 4 occurred in 13.64% of the patients ($n=3$). Grade 2 and 4 graft-versus-host disease occurred in two patients. **Conclusion** Donor-derived CAR-T therapy is safe and effective in patients with relapsed B-ALL after allo-HSCT.

【Key words】 Donor-derived; Chimeric antigen receptor; Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation; B-cell acute lymphoblastic leukemia; Relapsed

Fund Program: National Natural Science Foundation of China (82270233, 82200246); Joint Funds of the National Natural Science Foundation of China (U2001224); Biomedical Major Project of Yunnan Province (202102AA100011)

异基因造血干细胞移植(allo-HSCT)是急性淋巴细胞白血病(ALL)一种重要的治疗手段^[1],但allo-HSCT后仍有20%~40%患者复发。移植后复发治疗选择非常有限^[2-3],挽救性化疗、供者淋巴细胞输注(DLI)、二次移植等传统方案的治疗反应及远期生存不容乐观^[4]。免疫治疗包括嵌合抗原受体T细胞(CAR-T细胞)、双特异性抗体、抗体偶联药物等正逐渐提高移植后复发患者的疗效^[5]。CD19 CAR-T细胞治疗在复发/难治急性B淋巴细胞白血病(B-ALL)患者中的完全缓解(CR)率可达80%^[6-7],但移植后复发患者存在T细胞采集时机受限、数量不足、功能差、增殖能力有限、体内持续时间短等局限^[8]。一个潜在方法是采集供者来源的T细胞进行CAR-T细胞的制备。而供者来源CAR-T细胞的疗效、在体内的持续时间、扩增水平、免疫毒性及急性移植物抗宿主病(aGVHD)等目前处于研究探索阶段,尚未见大样本报道。本研究中,我们回顾性分析供者来源CAR-T细胞治疗allo-HSCT后复发B-ALL的有效性和安全性,现报道如下。

病例与方法

1. 病例资料:回顾性分析2015年9月至2022年12月在南方医科大学珠江医院及解放军联勤保障部队920医院血液科接受供者来源CAR-T细胞治疗allo-HSCT后复发的22例B-ALL患者临床资料。

2. CAR-T细胞治疗:利用血细胞分离机采集供者外周血单个核细胞,分选出外周血CD3⁺T细胞,用编码CAR的慢病毒载体转染T细胞,制备靶向CD19或CD22 CAR-T细胞,15例为鼠源CAR-T,共刺激域为CD28(来源于珠江医院);7例为人源化CAR-T,共刺激域为4-1BB(来源于920医院)。19例

患者在CAR-T细胞回输前行常规FC方案(氟达拉滨 30 mg·m⁻²·d⁻¹×3 d,环磷酰胺 300 mg·m⁻²·d⁻¹×3 d)预处理,1例患者行FCD方案(氟达拉滨 30 mg·m⁻²·d⁻¹×3 d,环磷酰胺 300 mg·m⁻²·d⁻¹×3 d,地塞米松 25 mg/d×3 d)预处理,2例因身体状况差未行预处理。预处理结束后1~2 d进行CAR-T细胞回输,回输当天为第0天。其中有16例接受CD19 CAR-T细胞回输,6例接受CD19联合CD22 CAR-T细胞回输。CD19 CAR-T细胞中位回输量为2.31 (0.08~8.28)×10⁶/kg,CD22 CAR-T细胞中位回输量为2.82 (2.12~8.18)×10⁶/kg。接受靶向CD19联合CD22 CAR-T细胞回输的患者采用续贯输注方式,中位间隔时间为7(0~54)d。

3. 疗效及不良反应评估:疗效评估参考《中国成人急性淋巴细胞白血病诊断与治疗指南(2021年版)》^[9];流式细胞术检测微小残留病(MRD)水平,MRD<0.01%为阴性^[10],MRD≥30%定义为高肿瘤负荷。总生存(OS)期定义为首次输注CAR-T到随访终点或死亡的间隔时间;无事件生存(EFS)期定义为患者接受首次CAR-T输注到首次复发、随访终点或死亡的间隔时间。细胞因子释放综合征(CRS)参照Lee等的分级标准进行评估与分级^[11],免疫效应细胞相关神经毒性综合征(ICANS)的分级参照CARTOX标准。aGVHD的诊断和分级按aGVHD国际联盟(MAGIC)分级标准^[12];根据美国国立卫生研究院(NIH)慢性移植物抗宿主病(cGVHD)的分级评分系统^[13]对cGVHD进行严重程度分级。

4. 统计学处理:使用SPSS 26.0软件进行数据分析。连续变量以M(范围)进行统计描述,分类变量以例数(构成比)进行统计描述。采用Kaplan-Meier法绘制生存曲线,两组间比较采用Log-rank检验。双侧P<0.05为差异有统计学意义。

结 果

一、患者基线特征

22 例患者中,男 11 例,女 11 例,中位年龄 28.5 (9~43) 岁,移植类型:亲缘全相合移植 12 例 (54.5%),单倍体造血干细胞移植 10 例 (45.5%)。其中 13 例 (59.1%) 患者为移植后早期复发;10 例 (45.4%) 具有高危细胞/分子遗传学改变 (包括 MLL-AF4 融合基因阳性、BCR-ABL 融合基因阳性、WT1 突变等);4 例在 CAR-T 输注前处于高肿瘤负荷状态;3 例发生髓外侵犯 (1 例侵犯膀胱、附件区以及腹腔,2 例侵犯中枢神经系统)。18 例患者在 CAR-T 输注前供者细胞嵌合度为完全嵌合,4 例为混合嵌合;美国东部肿瘤协作组体力状态 (ECOG) 评分中位数为 3 (1~4) 分。患者临床结局详见图 1。

二、CAR-T 细胞输注后疗效评估

接受 CAR-T 细胞治疗的 22 例患者中 18 例 (81.8%) 在 CAR-T 输注后 1 个月获得 MRD 阴性 CR,2 例因疾病持续进展,1 例于第 18 天因感染死亡无法评估,1 例因重度 CRS 及 aGVHD 死亡无法评估。在 18 例输注 CAR-T 后获得 CR 的患者中,13 例 (72.2%) 出现复发,中位复发时间为 798 (95% CI 166~1429)d。

三、CAR-T 细胞输注后生存分析

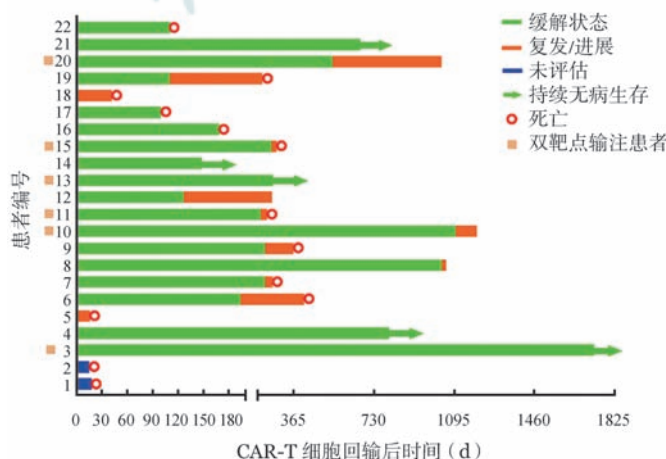
中位随访 1037 (95% CI 546~1509) d, 5 例 (27.8%) 长期无病生存,2 例因疾病持续进展死亡,复发患者中 9 例均因疾病进展死亡,另外 4 例通过二次移植、挽救化疗或免疫治疗,获得长期生存。中位 OS 期为 287 (95% CI 132~441) d,中位 EFS 期为 212 (95% CI 120~303) d,6 个月 OS 率为 67.90%

(95% CI 48.30%~84.50%),6 个月 EFS 率为 58.70% (95% CI 37.92%~79.48%),1 年 OS 率为 41.10% (95% CI 19.15%~63.05%),1 年 EFS 率为 34.30% (95% CI 13.92%~54.68%)。移植后早期复发与晚期复发、CAR-T 输注前 MRD 阳性与阴性患者的 OS、EFS 差异无统计学意义;而伴髓外侵犯的患者 OS、EFS 率更低;未发生 CRS 患者的 OS、EFS 率高于发生 CRS 患者,获得 MRD (阴性) CR 的患者 OS、EFS 率更高,CAR-T 输注前供者细胞嵌合状态为完全嵌合的患者 OS、EFS 率更高 (图 2)。

四、CAR-T 细胞输注后不良反应评估

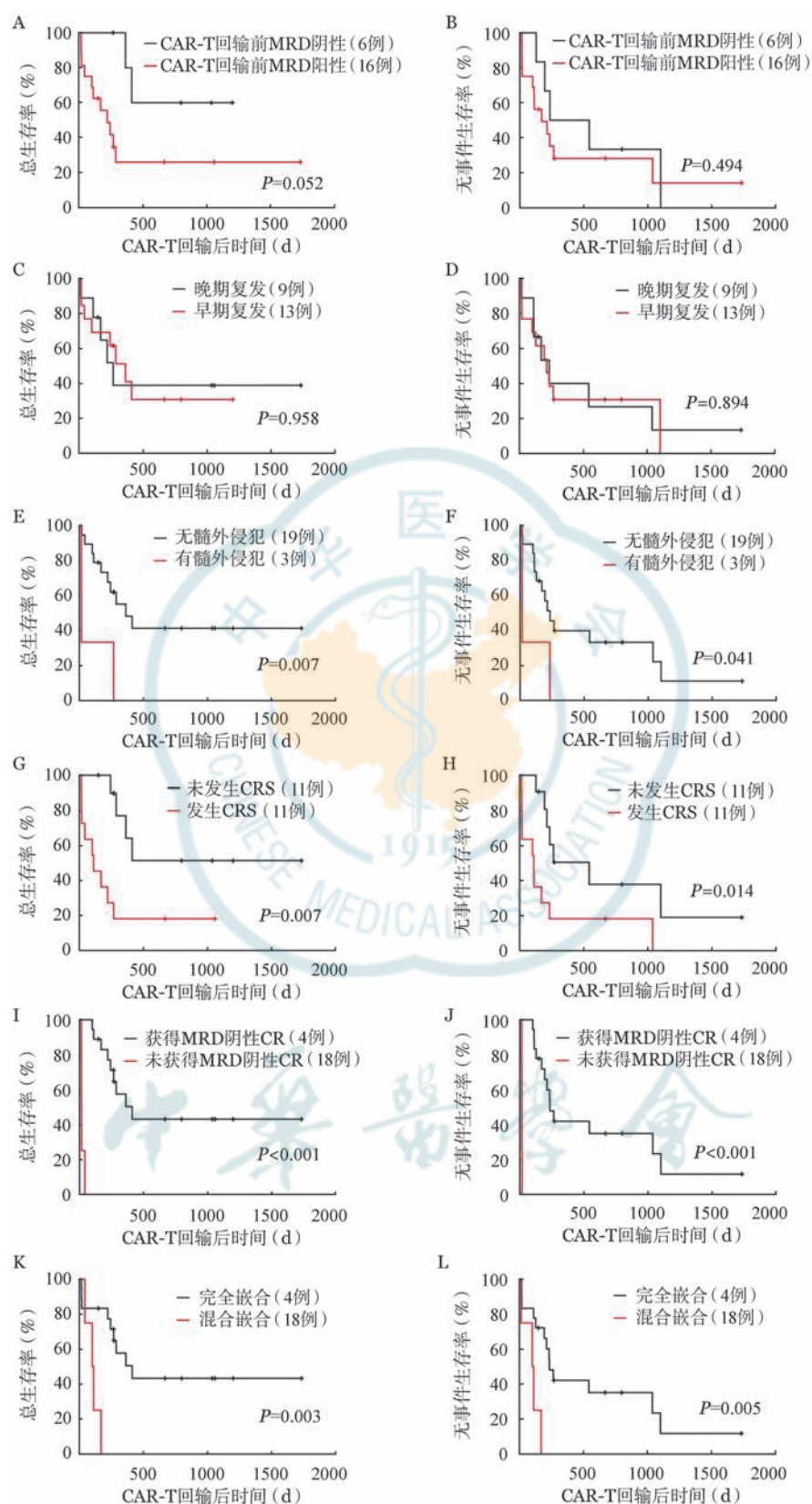
22 例接受 CAR-T 细胞输注的患者中,共 11 例 (50.0%) 发生 CRS,中位发生时间为 +7 (+3~+10) d,中位持续 5 (2~12) d,IL-6 中位达峰时间为 +7 (+1~+17) d。8 例 (36.36%) 患者发生的 CRS 为 1~2 级,主要症状为高热、关节疼痛,2 例予托珠单抗治疗后缓解,所有患者均进行退热对症处理;2 例 (9.09%) 患者发生 3 级 CRS,主要症状为高热、低血压、低血氧,予地塞米松联合芦可替尼治疗,分别持续 3、10 d 后获得控制;1 例 (4.55%, 例 2) 患者 +5 d 发生 4 级 CRS,主要症状为持续高热、低血压,IL-6 水平急剧升高,先后予退热、托珠单抗 (320 mg×2 次)、补液、升压、地塞米松 (总量 120 mg) 治疗,于 +15 d 死亡。严重 CRS (≥3 级) 发生率为 13.64%,发生严重 CRS 的患者输注前均为高肿瘤负荷。所有患者均未发生 ICANS。2 例患者发生血流感染,其中 1 例死亡。

共 2 例患者发生 aGVHD,值得注意的是,例 2 在 2018 年移植后发生 III 度 aGVHD (肝脏、肠道),先后予环孢素 A 联合甲泼尼龙、巴利昔单抗、间充质干细胞抗 GVHD 治疗后达 CR;于移植后第 110 天发



注 CAR-T 细胞:嵌合抗原受体 T 细胞;allo-HSCT:异基因造血干细胞移植;B-ALL:急性 B 淋巴细胞白血病

图 1 22 例 allo-HSCT 后复发 B-ALL 患者 CAR-T 治疗后临床结局



注 CAR-T细胞:嵌合抗原受体T细胞;allo-HSCT:异基因造血干细胞移植;MRD:微小残留病;CRS:细胞因子释放综合征;CR:完全缓解

图2 22例接受供者来源CAR-T细胞治疗allo-HSCT后复发的急性B淋巴细胞白血病(B-ALL)患者生存曲线 A、B CAR-T回输前MRD阴性与阳性组;C、D 移植后早期复发(<6个月)与晚期复发(≥6个月)组;E、F CAR-T前有无髓外侵犯组;G、H 是否发生CRS组;I、J CAR-T后是否获得MRD阴性CR组;K、L CAR-T回输前供者细胞嵌合状态为完全嵌合及混合嵌合组

生Ⅲ度 cGVHD(肠道、皮肤),持续环孢素 A 抗 GVHD 治疗后部分缓解;移植后第 204 天出现骨髓复发,经挽救性化疗后仍持续进展,遂纳入 CAR-T 临床试验,-7 d 停用环孢素 A,FC 方案预处理后出现粒细胞缺乏伴发热,予抗感染治疗,体温逐渐控制;+5 d 出现 4 级 CRS,+8 d 出现严重腹痛、腹泻、胆红素进行性升高,诊断Ⅳ度 aGVHD(肠道、肝脏),予环孢素 A 联合甲泼尼龙、芦可替尼抗 GVHD 治疗,+15 d 治疗无效死亡。另 1 例(例 15)发生Ⅱ度 aGVHD(肠道、皮肤、肝脏),予泼尼松、西罗莫司抗 GVHD 治疗后控制。CAR-T 治疗后所有患者均未出现 cGVHD。具体 CAR-T 相关不良反应见表 1。

五、CAR-T 细胞扩增

22 例患者体内 CAR-T 细胞中位达峰时间为+11(+6~+48)d,其中 12 例患者持续监测 CAR-T 细胞数,体内 CAR-T 细胞中位持续时间为 184(13~810)d。

讨 论

相较于移植后复发患者的传统治疗方案,例如化疗、DLI 等,接受供者来源 CAR-T 细胞治疗患者的疗效显著改善^[14-15],表 2 中的研究结果显示接受供者来源 CAR-T 治疗患者的 CR 率超过均 60%。本研究 22 例患者中 81.8% 获得 MRD 阴性 CR,中位 OS 期为 287(95%CI 132~441)d,中位 EFS 期为 212(95%CI 120~303)d。提示,对于 allo-HSCT 后复发的 B-ALL 患者,输注供者 CAR-T 细胞可能是一种有效的策略。多项研究显示,移植后早期复发、GVHD 的发生是预后不良的因素^[18-19],而本研究中 allo-HSCT 后早期复发患者及晚期复发患者的预后较差,OS、EFS 差异无统计学意义,提示可能移植后晚期复发的患者获益有限。研究表明,髓外侵犯患者可以从 CAR-T 细胞治疗中获益,但 CR 率仍低于

表 1 22 例接受供者来源 CAR-T 细胞治疗 allo-HSCT 后复发的 B-ALL 患者基线特征、CAR-T 靶点及输注量、疗效及不良反应

治疗中心	例号	性别	年龄(岁)	细胞/分子遗传学改变	入组前 MRD(%)	预处理前桥接治疗方案	CAR-T 输注前 MRD(%)	CAR-T 靶点	输注剂量(×10 ⁶ /kg)	输注后 1 个月内疗效	CRS 分级	aGVHD 分度
ZH	1	女	43	无	42.0	地西他滨+CAG	37.0	CD19	2.21	NA	1	无
ZH	2	女	19	无	48.6	无	NA	CD19	2.82	NA	4	Ⅳ
ZH	3 ^a	男	19	Ph(+)	14.5	DLI	25.0	CD19/CD22	4.63	MRD(-)	无	无
ZH	4	男	29	无	6.8	VTP	<0.01	CD19	2.63	MRD(-)	无	无
ZH	5 ^b	女	28	无	<0.01	MA	<0.01	CD19	2.07	PD	2	无
ZH	6	女	32	无	66.8	VTLP	<0.01	CD19	3.02	MRD(-)	无	无
ZH	7	男	32	无	40.0	VMCP	3.0	CD19	1.80	MRD(-)	1	无
ZH	8	男	34	MLL-AF4	26.9	VTCP	17.4	CD19	2.50	MRD(-)	1	无
ZH	9	男	41	WT1、PAX5	45.0	VDP	<0.01	CD19	1.06	MRD(-)	无	无
ZH	10	女	25	Ph(+),WT1	70.5	VCP	<0.01	CD19/CD22	3.13/2.12	MRD(-)	无	无
ZH	11	女	22	复杂核型	71.8	VP	26.9	CD19/CD22	2.30/2.60	MRD(-)	无	无
ZH	12	女	20	无	78.0	VP+贝林妥欧单抗	<0.01	CD19	7.94	MRD(-)	无	无
ZH	13	男	25	Ph(+)	0.5	无	0.3	CD19/CD22	8.22/8.18	MRD(-)	无	无
ZH	14	女	32	Ph(+)	65.2	VCP	5.1	CD19	4.46	MRD(-)	无	无
ZH	15	女	42	MLL-AF4	61.8	hyper-CVAD A	84.8	CD19/CD22	2.54/3.03	MRD(-)	无	Ⅱ
920	16	男	11	E2A/PBX	63.0	无	1.4	CD19	1.88	MRD(-)	1	无
920	17	男	22	无	58.0	无	76.4	CD19	1.72	MRD(-)	3	无
920	18	女	30	Ph(+)	90.0	无	11.9	CD19	2.06	PD	3	无
920	19	女	32	无	21.0	无	0.1	CD19	2.32	MRD(-)	1	无
920	20 ^a	男	32	无	8.0	无	<0.01	CD19/CD22	2.66	MRD(-)	无	无
920	21	男	17	无	23.0	无	1.4	CD19	0.0896	MRD(-)	1	无
920	22	男	9	无	55.0	无	17.5	CD19	0.0824	MRD(-)	1	无

注 CAR-T 细胞:嵌合抗原受体 T 细胞;allo-HSCT:异基因造血干细胞移植;ZH:珠江医院;920:解放军联勤保障部队第九二〇医院;CAG:吡柔比星+阿糖胞苷+G-CSF;DLI:供者淋巴细胞输注;VTP:长春新碱+吡柔比星+地塞米松;MA:米托蒽醌+阿糖胞苷;VTLP:长春新碱+吡柔比星+左旋门冬酰胺酶+地塞米松;VMCP:长春新碱+米托蒽醌+环磷酰胺+地塞米松;VTCP:长春新碱+吡柔比星+环磷酰胺+地塞米松;VDP:长春新碱+伊达比星+地塞米松;VCP:长春新碱+环磷酰胺+地塞米松;VP:长春新碱+地塞米松;hyper-CVAD A:环磷酰胺+长春新碱+多柔比星+地塞米松;MRD:微小残留病;PD:疾病进展;CRS:细胞因子释放综合征;aGVHD:急性移植抗宿主病;NA:未评估。^a CAR-T 输注量为 CD19、CD22 CAR-T 细胞数之和;^b入组前及 CAR-T 输注前仅髓外侵犯

表 2 供者来源 CAR-T 细胞治疗 allo-HSCT 后复发 B-ALL 患者临床数据

参考文献	例数	靶点	CR 率 (%)	预后情况	GVHD 发生率 (%)	CRS 发生率 (%)	ICANS 发生率 (%)
Tan 等 ^[14]	22	CD19	72.7	1 年 LFS 率 54.5% (95% CI 19.6%~39.8%); 1 年 OS 率 59.1% (95% CI 22.1%~41.9%)	9.1	86.4	9.1
Hua 等 ^[15]	13	CD19	61.5	中位 CRD 8 (95% CI 3~25) 个月; 中位 OS 期 9.5 (95% CI 3~25) 个月	7.7	23.1	0
Hua 等 ^[16]	11	CD19	63.6	中位 CRD 8 (95% CI 1~22) 个月; 中位 OS 期 9 (95% CI 2~22) 个月	4.5	54.5	0
马润芝等 ^[17]	9	CD19	100.0	中位 LFS 期 18.1 (95% CI 3.7~35.7) 个月	11.0	100.0	44.0

注 CAR-T 细胞: 嵌合抗原受体 T 细胞; allo-HSCT: 异基因造血干细胞移植; B-ALL: 急性 B 淋巴细胞白血病; CR: 完全缓解; GVHD: 移植
物抗宿主病; CRS: 细胞因子释放综合征; ICANS: 免疫效应细胞相关神经毒性综合征; PFS: 无进展生存; OS: 总生存; LFS: 无白血病生存;
CRD: 完全缓解期

无髓外侵犯患者, 且获得治疗反应的时间滞后于骨髓治疗反应的时间, 这可能与髓外侵犯中 CAR-T 细胞运输和衰竭机制相关。除此之外, 多灶性髓外侵犯患者获得 CR 更难, 预后较单部位髓外侵犯患者更差^[20-21]。本研究 3 例髓外侵犯患者中, 1 例 (例 2) 死于 CAR-T 相关不良事件, 1 例疾病持续进展后死亡, 仅 1 例获得 MRD 阴性 CR, 但于输注后 8 个月复发死亡, 且髓外侵犯患者的 OS、EFS 率更低。这提示对于髓外侵犯患者, 单用供者来源 CAR-T 细胞治疗可能很难获得长期生存。

国内外研究显示供者来源 CAR-T 细胞有显著的抗白血病作用及良好的安全性^[22]。本研究中 11 例 (50.0%) 患者发生 CRS, 仅 3 例 (13.6%) 出现严重 CRS, 无发生 ICANS 的患者, 提示对于 allo-HSCT 后复发的 B-ALL 患者, 输注供者 CAR-T 细胞具有良好安全性。而 CRS 等不良反应严重程度与肿瘤负荷、既往治疗方案、疾病类型、CAR-T 类型及剂量等相关^[23-24], 需要进行有效的管理及预防, 研究显示可以通过 CAR-T 前的桥接治疗、高强度预处理等方案来降低高肿瘤负荷从而有效预防不良反应的发生同时提高 CAR-T 疗效^[25-26]。

值得注意的是, 除了 CRS 和 ICANS 等并发症外, 异基因 CAR-T 细胞输注也可能增加 GVHD 发生风险。迄今为止, 关于 CAR-T 细胞治疗移植后复发 B-ALL 患者的数据显示, GVHD 的发生率较低^[22, 27-28], 在 124 例 allo-HSCT 后复发接受 DLI 或 CAR-T 治疗的患者中, DLI 相关 aGVHD 的累积发生率明显高于 CAR-T 组^[29], 但异基因 CAR-T 细胞相关性 GVHD 的危险因素尚未完全确定, 可能与 T 细胞的来源、CAR 结构、CAR-T 细胞亚群、allo-HSCT 后 GVHD 的病史有关^[20, 22, 30]。一项研究中, 23% 的

患者发生了 CAR-T 相关 GVHD, 并与 CAR-T 前存在 cGVHD 具有相关性, 但也有研究提示 CAR-T 细胞输注后的新发 GVHD 与 allo-HSCT 后的 GVHD 无明显相关性, 这表明 CAR-T 治疗对既往发生过 GVHD 的患者也可能是一种安全的治疗选择^[18], 本研究中仅 2 例患者发生 aGVHD, 无发生 cGVHD 的患者, GVHD 发生率较低, 但值得注意的是例 2 在移植相关 cGVHD 尚未完全控制时出现疾病复发, 并于 -7 d 才停用免疫抑制剂, 输注 CAR-T 后出现 IV 度 aGVHD, 这提示对于同时存在活动性 GVHD 的患者, 接受 CAR-T 细胞治疗后发生 CAR-T 相关 GVHD 的风险可能增加。因此, EBMT 指南也明确指出 allo-HSCT 后接受 CAR-T 治疗需满足无活动性 GVHD 且停用免疫抑制剂 1 个月后方可进行^[31]。供者来源 CAR-T 细胞治疗相关 GVHD 发生率较低的机制也在逐步阐明, 一方面, GVHD 的发生与输注淋巴细胞数量有关, T 细胞的数量未达到 GVHD 发生的阈值; 另一方面, 由于双特异性 TCR 和 CAR 信号通路发生累积过度激活、PD-1 在供者来源的 CAR-T 细胞中的表达增加^[27], 导致 T 细胞功能下降以及耗竭增多, 从而降低 GVHD 发生率, 但仍然保留较强的抗肿瘤效应^[32]。尽管大多数 GVHD 症状较轻, 但供者来源 CAR-T 治疗相关 GVHD 仍然需要被重视。

CAR-T 细胞治疗尽管可获得较高缓解率, 但仍有约半数患者在治疗后出现疾病复发, 这是目前面临的重要挑战。CD19 抗原的丢失、T 细胞功能的下降及持久性有限、高危遗传学改变、多线治疗的耐药以及抑制性免疫微环境等因素会导致自体来源 CD19 CAR-T 细胞免疫治疗后的复发和无反应^[33-34], 而异基因 CAR-T 细胞治疗也存在同样的挑战。研

究显示,异基因和自体 CAR-T 细胞均表现为效应 T 细胞的早期扩增,但异基因 CAR-T 细胞有较高的峰值^[35]以及更高水平的 PD-1 表达^[27],这些因素都加速细胞耗竭,导致细胞持久性有限,这可能是复发的主要机制之一。截至随访终点,18 例输注 CAR-T 后获得 CR 的患者中 13 例(72.2%)复发,其中 9 例死亡,4 例长期生存并接受其他治疗。由此可见, CAR-T 治疗后复发仍是影响患者长期生存的重要因素。CAR-T 联合分子靶向治疗、免疫检查点抑制剂或多靶点 CAR-T 输注是否可降低复发率值得进一步探索^[18]。虽然有较多临床数据报道了 CAR-T 细胞治疗 allo-HSCT 后复发 B-ALL 的病例,但 CAR-T 输注前后供者细胞嵌合数据分析甚少。本研究中 4 例在 CAR-T 前供者嵌合状态为混合嵌合的患者最终都出现疾病复发并且死亡,完全嵌合组 OS、EFS 期长于混合嵌合组,提示 allo-HSCT 后复发的 B-ALL 患者在输注供者来源 CAR-T 细胞前供者细胞嵌合度越高,CR 率越高,生存期越长。因此,桥接及预处理化疗非常重要,其在增强供者 T 细胞的植入、T 细胞持久性并提高疗效中发挥重要作用^[36-37]。本研究中所有患者 allo-HSCT 后的复发均为受者来源复发,且复发时均存在供者细胞嵌合度下降,其中 13 例患者在预处理前行桥接治疗,降低了回输前肿瘤负荷的同时也使这些患者再次获得供者细胞完全嵌合,这使供者来源 CAR-T 细胞更好地发挥功能且不被受者排异。

总之,本研究显示供者来源 CAR-T 细胞治疗 allo-HSCT 后复发的 B-ALL 患者具有显著的缓解率和较长时间生存期,且严重 CRS、ICANS 以及 GVHD 等不良反应发生率较低,提示供者来源 CAR-T 细胞治疗 allo-HSCT 后复发的 B-ALL 是一种安全有效的策略。本研究仍存在一些局限性,如回顾性分析、样本量较少;因此,需要更多大规模前瞻性多中心临床试验来进一步探索,并逐步明确潜在机制。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明 卓亚琪:数据统计分析、资料整理总结、文章撰写;李玉华:研究设计、研究实施、论文审核;其他作者:协助研究

参考文献

- [1] Malard F, Mohty M. Acute lymphoblastic leukaemia [J]. *Lancet*, 2020, 395 (10230):1146-1162. DOI: 10.1016/S0140-6736 (19) 33018-1.
- [2] Fielding AK, Richards SM, Chopra R, et al. Outcome of 609 adults after relapse of acute lymphoblastic leukemia (ALL); an MRC UKALL12/ECOG 2993 study [J]. *Blood*, 2007, 109 (3): 944-950. DOI: 10.1182/blood-2006-05-018192.
- [3] Gökbuğut N, Stanze D, Beck J, et al. Outcome of relapsed adult lymphoblastic leukemia depends on response to salvage chemotherapy, prognostic factors, and performance of stem cell transplantation [J]. *Blood*, 2012, 120 (10):2032-2041. DOI: 10.1182/blood-2011-12-399287.
- [4] Crotta A, Zhang J, Keir C. Survival after stem-cell transplant in pediatric and young-adult patients with relapsed and refractory B-cell acute lymphoblastic leukemia [J]. *Curr Med Res Opin*, 2018, 34 (3):435-440. DOI: 10.1080/03007995.2017.1384373.
- [5] Jabbour E, Short NJ, Jain N, et al. The evolution of acute lymphoblastic leukemia research and therapy at MD Anderson over four decades [J]. *J Hematol Oncol*, 2023, 16 (1):22. DOI: 10.1186/s13045-023-01409-5.
- [6] 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. DOI:10.1056/NEJMoa1709866.
- [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. DOI: 10.1056/NEJMoa1709919.
- [8] Bader P. Allo or auto CAR-T cells for refractory BCP-ALL? [J]. *Blood*, 2023, 142 (2):122-124. DOI: 10.1182/blood.2023020814.
- [9] 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 (2021 年版) [J]. *中华血液学杂志*, 2021, 42 (9): 705-716. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2021.09.001. Hematology Oncology Committee, Chinese Anti-Cancer Association; Leukemia & Lymphoma Group, Chinese Society of Hematology, Chinese Medical Association. Chinese guidelines for diagnosis and treatment of adult acute lymphoblastic leukemia (2021) [J]. *Zhonghua Xue Ye Xue Za Zhi*, 2021, 42 (9):705-716. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2021.09.001.
- [10] van Dongen JJ, van der Velden VH, Brüggemann M, et al. Minimal residual disease diagnostics in acute lymphoblastic leukemia: need for sensitive, fast, and standardized technologies [J]. *Blood*, 2015, 125 (26):3996-4009. DOI: 10.1182/blood-2015-03-580027.
- [11] Lee DW, Gardner R, Porter DL, et al. Current concepts in the diagnosis and management of cytokine release syndrome [J]. *Blood*, 2014, 124 (2):188-195. DOI: 10.1182/blood-2014-05-552729.
- [12] Schoemans HM, Lee SJ, Ferrara JL, et al. EBMT-NIH-CIBMTR Task Force position statement on standardized terminology & guidance for graft-versus-host disease assessment [J]. *Bone Marrow Transplant*, 2018, 53 (11):1401-1415. DOI: 10.1038/s41409-018-0204-7.
- [13] Jagasia MH, Greinix HT, Arora M, et al. National Institutes of Health Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in Chronic Graft-versus-Host Disease: I. The 2014 Diagnosis and Staging Working Group report [J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2015, 21 (3):389-401.e1. DOI: 10.1016/j.bbmt.2014.12.001.
- [14] Tan X, Wang XQ, Zhang C, et al. Donor-derived CD19 CAR-T Cells versus Chemotherapy Plus Donor Lymphocyte Infusion

- for Treatment of Recurrent CD19-positive B-ALL After Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation [J]. *Curr Med Sci*, 2023, 43(4):733-740. DOI: 10.1007/s11596-023-2746-1.
- [15] Hua J, Zhang J, Zhang X, et al. Donor-derived anti-CD19 CAR T cells compared with donor lymphocyte infusion for recurrent B-ALL after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation [J]. *Bone Marrow Transplant*, 2021, 56(5):1056-1064. doi: 10.1038/s41409-020-01140-6.
- [16] Hua J, Zhang J, Wu X, et al. Allogeneic Donor-Derived Anti-CD19 CAR T Cell Is a Promising Therapy for Relapsed/Refractory B-ALL After Allogeneic Hematopoietic Stem-Cell Transplantation [J]. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*, 2020, 20(9):610-616. DOI:10.1016/j.clml.2020.04.007.
- [17] 马润芝, 何伟, 杨栋林, 等. 供者 CD19 CAR-T 细胞治疗急性 B 淋巴细胞白血病移植后复发九例临床观察 [J]. *中华血液学杂志*, 2021, 42(5):383-389. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2021.05.006.
- Ma RZ, He Y, Yang DL, et al. Allogeneic donor-derived CD19 CAR-T therapy of relapsed B-cell acute lymphoblastic leukemia after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation [J]. *Zhonghua Xue Ye Xue Za Zhi*, 2021, 42(5):383-389. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2021.05.006.
- [18] Yan N, Wang N, Wang G, et al. CAR19/22 T cell cocktail therapy for B-ALL relapsed after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation [J]. *Cytotherapy*, 2022, 24(8):841-849. DOI: 10.1016/j.jcyt.2022.01.011.
- [19] Bader P, Rossig C, Hutter M, et al. CD19 CAR T cells are an effective therapy for posttransplant relapse in patients with B-lineage ALL: real-world data from Germany [J]. *Blood Adv*, 2023, 7(11):2436-2448. DOI:10.1182/bloodadvances.2022008981.
- [20] Liu S, Deng B, Yin Z, et al. Combination of CD19 and CD22 CAR-T cell therapy in relapsed B-cell acute lymphoblastic leukemia after allogeneic transplantation [J]. *Am J Hematol*, 2021, 96(6):671-679. DOI: 10.1002/ajh.26160.
- [21] Holland EM, Yates B, Ling A, et al. Characterization of extramedullary disease in B-ALL and response to CAR T-cell therapy [J]. *Blood Adv*, 2022, 6(7):2167-2182. DOI: 10.1182/bloodadvances.2021006035.
- [22] Hu Y, Wang J, Wei G, et al. A retrospective comparison of allogeneic and autologous chimeric antigen receptor T cell therapy targeting CD19 in patients with relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia [J]. *Bone Marrow Transplant*, 2019, 54(8):1208-1217. DOI: 10.1038/s41409-018-0403-2.
- [23] 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.
- [24] Hay KA. Cytokine release syndrome and neurotoxicity after CD19 chimeric antigen receptor-modified (CAR-) T cell therapy [J]. *Br J Haematol*, 2018, 183(3):364-374. DOI: 10.1111/bjh.15644.
- [25] Bachanova V, Perales MA, Abramson JS, et al. Modern management of relapsed and refractory aggressive B-cell lymphoma: A perspective on the current treatment landscape and patient selection for CAR T-cell therapy [J]. *Blood Rev*, 2020, 40: 100640. DOI: 10.1016/j.blre.2019.100640.
- [26] Mohty M, Gautier J, Malard F, et al. CD19 chimeric antigen receptor- T cells in B- cell leukemia and lymphoma: current status and perspectives [J]. *Leukemia*, 2019, 33(12): 2767-2778. DOI: 10.1038/s41375-019-0615-5.
- [27] Brudno JN, Somerville RP, Shi V, et al. Allogeneic T Cells That Express an Anti- CD19 Chimeric Antigen Receptor Induce Remissions of B- Cell Malignancies That Progress After Allogeneic Hematopoietic Stem- Cell Transplantation Without Causing Graft-Versus-Host Disease [J]. *J Clin Oncol*, 2016, 34(10):1112-1121. DOI: 10.1200/JCO.2015.64.5929.
- [28] Del Bufalo F, Becilli M, Rosignoli C, et al. Allogeneic, donor-derived, second-generation, CD19-directed CAR-T cells for the treatment of pediatric relapsed/refractory BCP-ALL [J]. *Blood*, 2023, 142(2):146-157. DOI: 10.1182/blood.2023020023.
- [29] Chen Y, Cheng Y, Suo P, et al. Donor-derived CD19-targeted T cell infusion induces minimal residual disease-negative remission in relapsed B-cell acute lymphoblastic leukaemia with no response to donor lymphocyte infusions after haploidentical haematopoietic stem cell transplantation [J]. *Br J Haematol*, 2017, 179(4):598-605. DOI: 10.1111/bjh.14923.
- [30] Zhang M, Huang H. How to Combine the Two Landmark Treatment Methods-Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Chimeric Antigen Receptor T Cell Therapy Together to Cure High-Risk B Cell Acute Lymphoblastic Leukemia? [J]. *Front Immunol*, 2020, 11:611710. DOI: 10.3389/fimmu.2020.611710.
- [31] Kansagra AJ, Frey NV, Bar M, et al. Clinical utilization of Chimeric Antigen Receptor T-cells (CAR-T) in B-cell acute lymphoblastic leukemia (ALL)-an expert opinion from the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) and the American Society for Blood and Marrow Transplantation (ASBMT) [J]. *Bone Marrow Transplant*, 2019, 54(11):1868-1880. DOI:10.1038/s41409-019-0451-2.
- [32] Ghosh A, Smith M, James SE, et al. Donor CD19 CAR T cells exert potent graft-versus- lymphoma activity with diminished graft-versus-host activity [J]. *Nat Med*, 2017, 23(2):242-249. DOI:10.1038/nm.4258.
- [33] Nie Y, Lu W, Chen D, et al. Mechanisms underlying CD19-positive ALL relapse after anti-CD19 CAR T cell therapy and associated strategies [J]. *Biomark Res*, 2020, 8:18. DOI: 10.1186/s40364-020-00197-1.
- [34] Leahy AB, Devine KJ, Li Y, et al. Impact of high-risk cytogenetics on outcomes for children and young adults receiving CD19-directed CAR T-cell therapy [J]. *Blood*, 2022, 139(14):2173-2185. DOI:10.1182/blood.2021012727.
- [35] Jacoby E, Yang Y, Qin H, et al. Murine allogeneic CD19 CAR T cells harbor potent antileukemic activity but have the potential to mediate lethal GVHD [J]. *Blood*, 2016, 127(10):1361-1370. DOI:10.1182/blood-2015-08-664250.
- [36] Dudley ME, Yang JC, Sherry R, et al. Adoptive cell therapy for patients with metastatic melanoma: evaluation of intensive myeloablative chemoradiation preparative regimens [J]. *J Clin Oncol*, 2008, 26(32):5233-5239. DOI: 10.1200/JCO.2008.16.5449.
- [37] Wrzesinski C, Paulos CM, Kaiser A, et al. Increased intensity lymphodepletion enhances tumor treatment efficacy of adoptively transferred tumor-specific T cells [J]. *J Immunother*, 2010, 33(1):1-7. DOI: 10.1097/CJI.0b013e3181b88ffc.

(收稿日期:2023-08-15)

(本文编辑:刘爽)